

DIE DIPHTHERIE IN POLEN SEIT 1945

BARBARA KRAMER

1967

AUS DEM MAX v. PETTENKOFER-INSTITUT FÜR HYGIENE UND
MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: PROF. DR. DR. H. EYER

DIE DIPHTHERIE IN POLEN
SEIT 1945

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Kramer
aus
Danzig (Westpr.)

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. LINZENMEIER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. H. EYER
Dekan:	Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.1967



INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	5
	1. Epidemiologische Situation in der Welt	5
	2. Epidemiologische Situation in Europa	7
II.	DIPHTHERIE IN POLEN	13
	1. Morbidität, Mortalität, Letalität	14
	2. Geographische Verteilung	16
	3. Diphtherie in Stadt und Land	21
	4. Altersverteilung	23
	5. Saisonabhängigkeit der Diphtherie	26
	6. Verlauf der Krankheit und Pathogenese	32
	7. Komplikationen	39
	8. Der Krupp und seine Komplikationen	46
	9. Mehrfache Diphtherie-Erkrankungen	49
	10. Die Pathomorphose der Diphtherie	52
	11. Bekämpfung der Diphtherie	55
	a) Diagnosestellung	55
	b) Mittel zur Behandlung und Prophylaxe bei der Diphtherie	59
	) Therapie	59
	) Prophylaxe	64
III.	ALLGEMEINE BEURTEILUNG DER EPIDEMIOLOGISCHEN SITUATION IN POLEN (mit gleichzeitiger Zusammenfassung)	84
IV.	LITERATURVERZEICHNIS	89

Die Diphtherie in Polen seit 1945

I. Einleitung

Die Diphtherie ist eine durch Tröpfcheninfektion übertragene Erkrankung, deren Erreger das Corynebakterium diphtheriae ist. Klinisch charakterisieren die Krankheit lokal entzündliche Veränderungen an Schleimhaut oder Haut, die mit Bildung von Pseudomembranen einhergehen. Die Veränderungen betreffen meist den Nasen-Rachenraum, seltener die Bindehaut des Auges, Schleimhaut des Genitalapparates oder andere Hautstellen des Körpers.

Für den Verlauf und Ausgang der Erkrankung sind die lokalen Veränderungen jedoch weniger wichtig, vielmehr diejenigen Schädigungen, die infolge des spezifischen Diphtheriebakterientoxins hervorgerufen werden. Bei schweren Fällen wird ein Zustand allgemeiner Intoxikation beobachtet, die sich durch Schäden im Blutsystem, im Nervensystem oder in den Nieren manifestiert.

1. Epidemiologische Situationen der Welt

Die Diphtherie ist weltverbreitet, tritt aber besonders häufig in gemäßigten Klimazonen auf, meist in endemischer Form, zu Zeiten großer Seuchen jedoch weit um sich greifend.

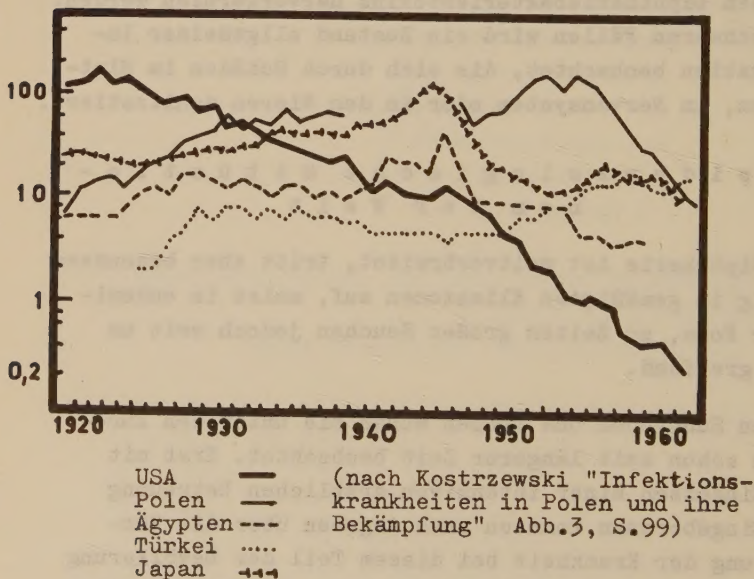
In den Subtropen und Tropen wurde sie unter den Europäern schon seit längerer Zeit beobachtet. Erst mit dem Einsetzen einer intensiven ärztlichen Betreuung der Eingeborenen konnten auch Angaben über die Verbreitung der Krankheit bei diesem Teil der Bevölkerung gemacht werden. Es stellte sich heraus, daß hier schon die Kinder durch stille Feilung eine natürliche Immuni-

tät erwerben, die mit den Jahren zunimmt. Hinzu kommt, daß eine Infektion meist ihrer unauffälligen klinischen Symptome wegen unerkannt bleibt. Aber auch in den Tropen sind ausgedehnte Epidemien aufgetreten, die sich von den Diphtherie-Epidemien anderer Weltteile kaum unterscheiden (4).

Im allgemeinen läßt sich heute eine eindeutige Tendenz zur Abnahme der Diphtherie-Erkrankungen in den hochentwickelten Ländern feststellen, wobei aber diese Tendenz nicht überall deutlich hervortritt (siehe Abb.1). In den USA betrug (47) die jährliche durchschnittliche Zahl der Diphtherie-Fälle in der Zeit von 1921 bis 1925 fast 150 000, 1962 waren es nur noch 444 Fälle.

Abb.1

Die Diphtherie in Polen in vier außereuropäischen Ländern in den Jahren 1919-1962 (Morbidity pro 100 000)



In Japan, mit einer immer noch relativ hohen Erkrankungsquote, wurden 1951-53 jährlich durchschnittlich 9 393, 1959 - 17 936 und 1960 - 14 921 Fälle gemeldet.

In den Entwicklungsländern kann man nur insofern von einem Anstieg der Morbidität reden, als hier die Krankenfälle in neuerer Zeit besser erfasst werden. Zudem wächst die Bevölkerungszahl in diesen Ländern rasch an, so daß der Anstieg der Erkrankungsziffern nicht unbedingt eine steigende Morbiditätsrate bedeutet. In Algerien betrug 1921 bis 1925 die jährliche Durchschnittszahl 416, 1951 bis 1961 waren es 427 Fälle. In der Vereinigten Arabischen Republik dagegen beliefen sich die Zahlen auf 1 260 in den Jahren 1921 bis 1925 und durchschnittlich auf 1 573 in den Jahren 1956 bis 1962.

Aus Cuba wurden 366 Erkrankungsfälle in den Jahren 1926 bis 1930 und 248 Fälle in den Jahren 1936 bis 1940 gemeldet; während des zweiten Weltkrieges stieg dann die Zahl fast um das Doppelte, fiel vorübergehend wieder ab und betrug 1961 - 1 467 und 1962 - 1 144.

Die Philippinen wiesen jährlich eine ähnliche Durchschnittszahl in der Zeit vor dem zweiten Weltkrieg auf, in den Jahren 1956-62 wurden jedoch durchschnittlich 1 846 Diphtherie-Erkrankungen pro Jahr gemeldet.

2. Epidemiologische Situation in Europa

In Europa wurden in den letzten Jahrhunderten mehrfach Diphtherie-Pandemien beobachtet. Verfolgt man den Verlauf der Seuche zwischen den beiden letzten Pandemien, also in der Zeit zwischen 1895 und 1941-43, so läßt sich ein steiler Rückgang, dann ein stetiges, aber mäßiges An- und Abschwellen der Diphthe-

rie-Erkrankungen in den meisten Ländern nachweisen. Die vorherrschende Tendenz zur Abnahme wurde in einigen Staaten Europas während des ersten Weltkrieges unterbrochen. Nach dem Zeitabschnitt 1922-26, in dem die Erkrankungswelle ihren Tiefstand erreicht, folgt ein Ansteigen der Diphtherie, bis sie im zweiten Weltkrieg zu einer Pandemie auswächst mit dem Höchststand in den Jahren 1941-45. Vergleichend läßt sich die Situation der Diphtherie-Seuche in Europa am besten graphisch darstellen, wobei nach H.Kantner die Periode aus der Zeit des Tiefstandes der Erkrankungen, also 1922-26, eine aus der Zeit des Ansteigens der Welle 1932-36, eine Periode aus der Zeit des Höchststandes 1941-45 und die neueste Entwicklungsperiode gewählt wurde (4) (siehe Abb.2 und 3).

In den zwanziger Jahren lagen die Verdichtungen von Diphtherie-Erkrankungen nach Darstellung von Kantner im Norden und Nordwesten (Großbritannien, Jsland, Dänemark, Norwegen und Schweden) und verlagerten sich dann immer mehr zum Zentrum Europas. Zunächst bildeten sich in Deutschland mehrere kleine Herde. Seit dem Tiefstand der Erkrankungen 1926 (mit 4,8 ‰) stieg jedoch die Zahl der Diphtheriefälle stetig an. 1932-36 belief sich die Morbiditätsziffer auf jährlich durchschnittlich 16,2, in den Jahren des Hochstandes der Erkrankungen auf 31,6. Ein ähnlicher Anstieg der Morbidität läßt sich auch in Österreich, der Tschechoslovakei, Frankreich, der Schweiz, Italien und Portugal beobachten. Norwegen und die Niederlande fallen durch einen plötzlichen und unerwarteten Anstieg der Morbiditätsquote in den Jahren 1941-45 auf, so daß sie trotz ihres vorherigen deutlichen Rückganges der Erkrankungen zu dieser Zeit sogar Deutschland übertreffen. Die Erkrankungsrate betrug in den Niederlanden 42,2, in Norwegen 36,3 pro 10 000 Einwohner.

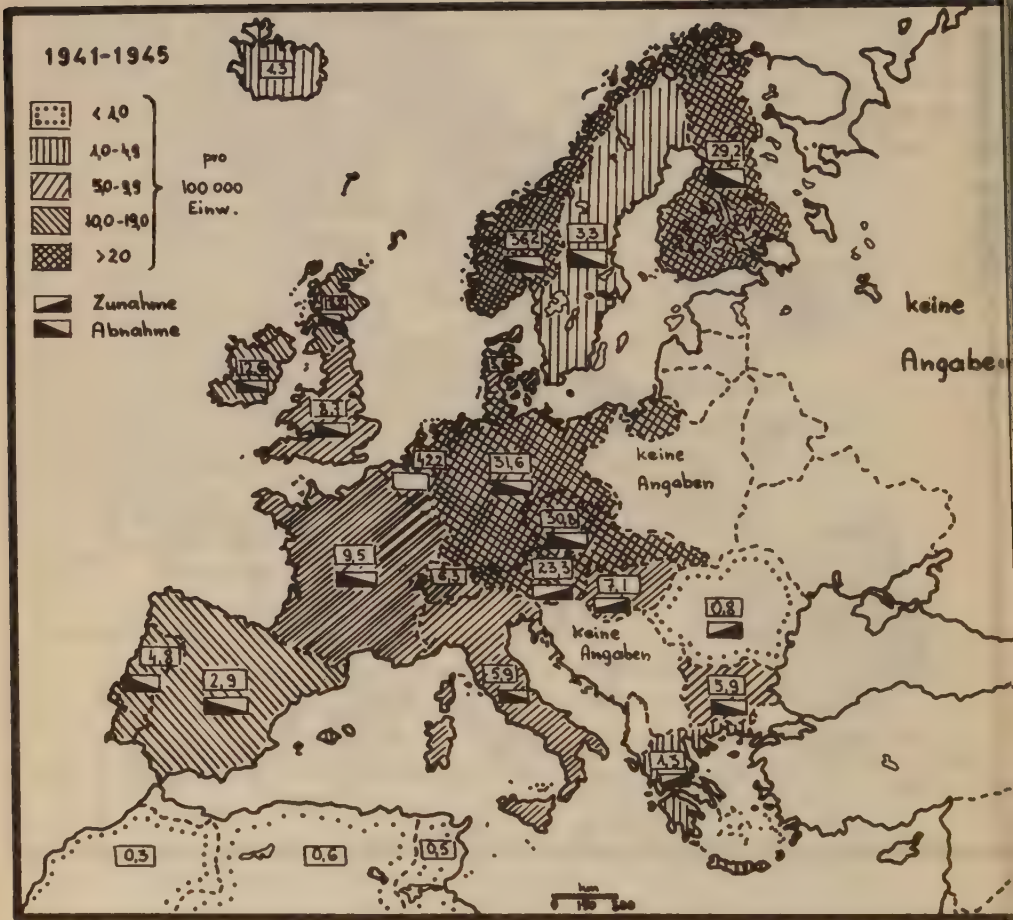


Abb. 3

DIE ENTWICKLUNG DER DIPHTHERIE

IN EUROPA 1941-1945 (ERKRANKUNGEN)

(Kantner, Weltseuchen-Atlas)

keine
Angabe

keine
Angaben

keine
Angaben

T a f e l I

Die Diphtherie in einigen Ländern in den Jahren 1958 - 1961

Land	1958					1959					1960					1961	
	Erkranken	Todesfälle	Morbid. pro 100 000	Mortal. pro 100 000	Erkranken	Todesfälle	Morbid. pro 100 000	Mortal. pro 100 000	Erkranken	Todesfälle	Morbid. pro 100 000	Mortal. pro 100 000	Erkranken	Morbid. pro 100 000	Mortal. pro 100 000	Erkranken	Morbid. pro 100 000
Bundesrepublik	5117	70	9,9	0,1	3510	57	6,6	0,1	1950	.	3,7	.	1268	2,3	.	1268	2,3
Ungarn	455	20	4,6	0,2	412	17	4,1	0,2	427	22	4,2	0,2	311	3,0	0,2	311	3,0
Frankreich	1049	43	2,3	0,1	1134	41	2,5	0,1	868	30	1,9	0,1	670	1,3	0,1	670	1,3
Schweiz	249	13	4,8	0,3	109	11	2,0	0,2	48	.	0,9	.	44	0,8	.	44	0,8
Italien	9747	565	20,0	1,2	10440	547	21,4	1,1	6614	.	13,0	.	4295	9,1	.	4295	9,1
Österreich	2104	14	30,0	0,2	1755	17	25,0	0,2	728	11	10,5	0,2	775	10,9	0,2	775	10,9
Dänemark	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Holland	217	26	1,9	0,2	387	39	3,5	0,3	73	14	0,7	0,1	180	0,3	0,1	180	0,3
Großbritannien	80	8	0,2	0,0	102	-	0,2	-	158	5	0,3	0,0	2	7,0	0,0	2	7,0
Schweden	1	-	-	-	-	-	-	-	1	.	-	.	1482	48,8	.	1482	48,8
Jugoslawien	3002	75	16,0	1,4	3015	105	16,4	.	1899	.	10,2	.	4099	16,4	.	4099	16,4
Griechenland	2432	98	31,3	1,5	2565	623	31,1	1,3	4055	110	48,3	1,3	4573	0,3	1,3	4573	0,3
Türkei	4999	824	19,0	10,7	3603	72	13,3	7,8	3492	50	13,0	0,0	599	0,5	0,0	599	0,5
USA	918	74	0,5	0,0	934	72	0,5	0,0	906	50	0,5	0,0	599	0,5	0,0	599	0,5

(nach Kostrzewski "Infektionskrankheiten in Polen und ihre Bekämpfung" Tab.I, S. 101)

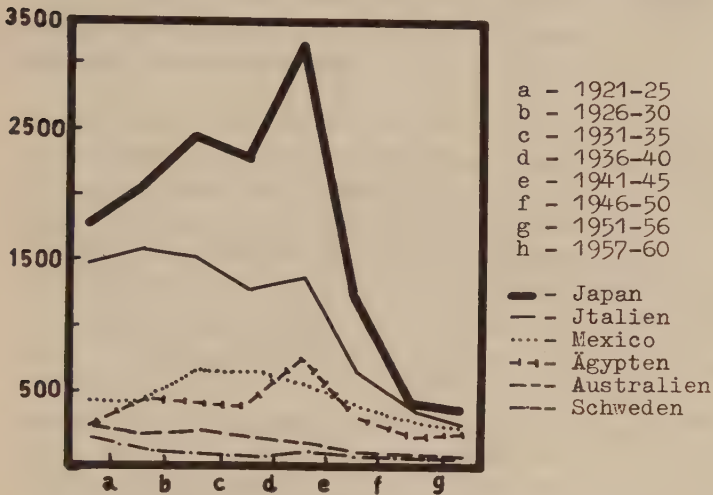
Über die Mortalität der Diphtherie läßt sich allgemein sagen, daß sie seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts ständig abnimmt mit Ausnahme einiger weniger Länder, in denen, ähnlich wie in den Entwicklungsländern, die statistische Erfassung sich gebessert hat oder nur eine vorübergehende Steigerung der Sterblichkeit zu vermerken ist, wie z.B. in Chile, wo 1921 bis 1925 132 Todesfälle registriert wurden, 1960 aber die Zahl 415 betrug, 1961 jedoch auf 333 Todesfälle zurückging; oder Deutschland, wo vorübergehend während des zweiten Weltkrieges die Sterblichkeit gering zugenommen hatte (siehe Abb.4)

Die augenblickliche epidemiologische Situation in der Welt beweist, daß die Diphtherie ihre frühere Position einer gefährlichen Seuchenkrankheit verloren hat. Es kommen immer mehr Staaten hinzu, in denen eine Diphtherie-Erkrankung eine Seltenheit ist und ein Todesfall infolge dieser Erkrankung nur einmal innerhalb mehrerer Jahre auftritt (siehe Tafel I).

Die Änderungen werden zum großen Teil den Schutzimpfungen zugeschrieben. Als charakteristisches Beispiel hierfür dürfte England gelten, wo es sogar unter äußerst ungünstigen Umständen, auch während des Krieges, zu einer Abnahme der Diphtheriemorbidität kam, obwohl sie in anderen Ländern zu gleicher Zeit an Höhe zunahm. Eine systematisch durchgeführte Impfkation befreite praktisch die Bevölkerung solcher Länder wie Schweden, Dänemark, Norwegen und Australien von der Diphtherie. Seit 1956 gibt es in Kanada, Neu Seeland, Finnland, Irland, Schweden, Großbritannien keinen kindlichen Diphtherie-Todesfall mehr (Abb.4).

Abb.4

Diphtheriemortalität in einigen Ländern
1921-60



(nach WHO Chronicle, Vol.18, Nr.2, 1964, S.63)

II.

D i p h t h e r i e i n P o l e n

Über die Entwicklung der Diphtherie in Osteuropa und Asien, insbesondere in Polen und Rußland, ist aus politischen, hierzulande auch aus sprachlichen Gründen wenig bekannt.

Daher soll es das Ziel dieser Arbeit sein, eine kurze Übersicht über die epidemiologische Situation der Diphtherie der letzten 20 Jahre in Polen, soweit es die zur Verfügung stehenden Unterlagen erlauben, zu vermitteln, zumal sich hier im letzten Jahrzehnt noch Epidemien ereignet haben, wie sie im westlichen Europa zur gleichen Zeit nicht mehr zu beobachten waren.

Außer den einzelnen zitierten Autoren ist das zusammenfassende Werk von Kostrzewski "Die Infektions-

krankheiten in Polen und ihre Bekämpfung in den Jahren 1919 - 1962" benutzt worden, so daß zur Vereinfachung Angaben aus diesem Buch mit "K" bezeichnet werden.

1. M o r b i d i t ä t , M o r t a l i t ä t u n d L e t a l i t ä t

Die Wiedergabe der epidemiologischen Situation in Polen vor 1920 trifft auf Schwierigkeiten von seiten der statistischen Ausarbeitung (K). Soviel läßt sich jedoch sagen, daß seit 1900 eine ansteigende Tendenz bis zum Jahre 1911 zu beobachten war, von 1911 bis 1923 jedoch ein kontinuierlicher Abfall bis auf 14,0 Erkrankungen/100 000 Einwohner.

Im Jahre 1924 nimmt eine neue Diphtheriewelle ihren Anfang mit einem Maximum in den Jahren 1933-37 (66 Erkrankte pro 100 000). Erst die große Epidemie der Jahre 1950-55 übertraf diese Erkrankungszahl. Die Mortalität stieg von 387 im Jahre 1920 auf 1 186 im Jahre 1937. Dennoch wurde der Morbiditätsanstieg von einem Letalitätsabfall begleitet (von 12,2 im Jahre 1920 auf 5,6 im Jahre 1937); während also die Erkrankungsrate um das Fünffache anstieg, erhöhte sich die Sterblichkeit nur um das etwa Zweifache. Inwieweit diese Unterschiede das Ergebnis einer biologischen Änderung des Erregers, der Immunität oder verbesserter Behandlungsmethoden und gesteigerter Leistung der Gesundheitsämter zuzuschreiben und wie weit sie das Ergebnis einer besseren Erfassung der Krankheitsfälle im Verhältnis zu den Todesfällen sind, ist der Meinung polnischer Autoren nach kaum zu beurteilen.

Aus der Zeit des zweiten Weltkrieges fehlen statistische Angaben. Unmittelbar nach dem Kriege wurden 21 705 Diphtherie-Erkrankungen registriert. Die Angaben waren jedoch unvollständig, da in den ersten

Nachkriegsmonaten die Registrierung infolge der Kriegsereignisse nur unter Schwierigkeiten durchgeführt werden konnte.

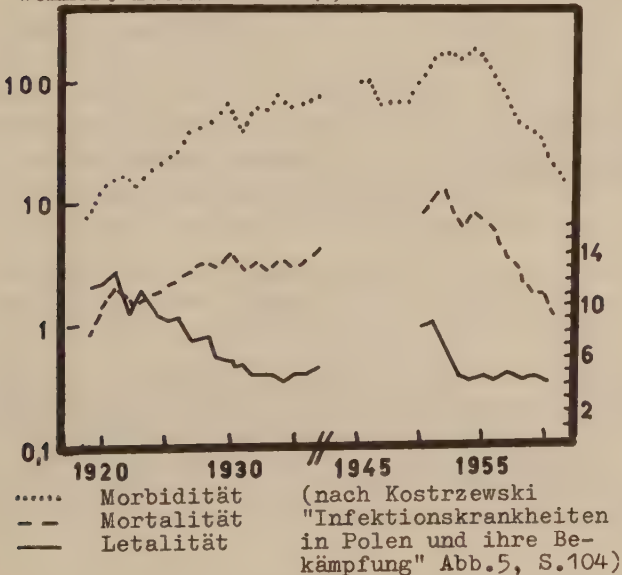
1946 wurden 22 510 Diphtheriefälle gemeldet (94,2 auf 100 000). Diese hohen Zahlen spiegeln die gerade in der Entwicklung begriffenen großen europäischen Epidemien wieder.

In den Jahren 1947-49 fielen die Morbiditätsziffern wieder auf den Stand der Vorkriegsjahre.

1949 erfolgte jedoch ein plötzlicher Anstieg der Erkrankungen und Sterbefälle. Die maximale Höhe der epidemischen Welle fiel auf die Jahre 1951-54. Im Jahre 1954 wurden 43 976 Diphtheriefälle registriert (163 auf 100 000), womit ein bisher noch nie erreichter Stand der Diphtherie in Polen zu verzeichnen war (siehe Abb.5).

Abb.5

Die Diphtherie in Polen in den Jahren 1919-62
(Morbidität und Mortalität auf 100 000 Einwohner, Letalität in %)



Im gleichen Jahr erreichte auch die Mortalität ihre fast höchsten Werte mit 7,4 Sterbefällen pro 100 000 Einwohner (im Vergleich um 4,9 und 2,6 niedriger als in den Jahren 1951 und 1952).

Es fällt abermals die fehlende Parallelität des Kurvenverlaufs von Morbidität und Mortalität auf. Die Anzahl der Sterbefälle begann schon 1952 zurückzugehen, während die Morbiditätskurve noch im Anstieg begriffen war. Die Letalität verringerte sich von 1951 bis 1953 fast um das Zweifache und blieb in den Jahren 1953-62 mit 4,4 bis 5,2% auf fast konstanter Höhe.

Seit 1955 begann sich eine entscheidende Besserung der epidemiologischen Situation der Diphtherie in Polen abzuzeichnen. Sowohl die Zahl der Erkrankungen als auch die Zahl der Sterbefälle wurde von Jahr zu Jahr geringer.

1957 betrug die Zahl der Diphtheriefälle nur noch 15 861 (56 auf 100 000), d.i. ca. der Stand der Morbidität von 1947.

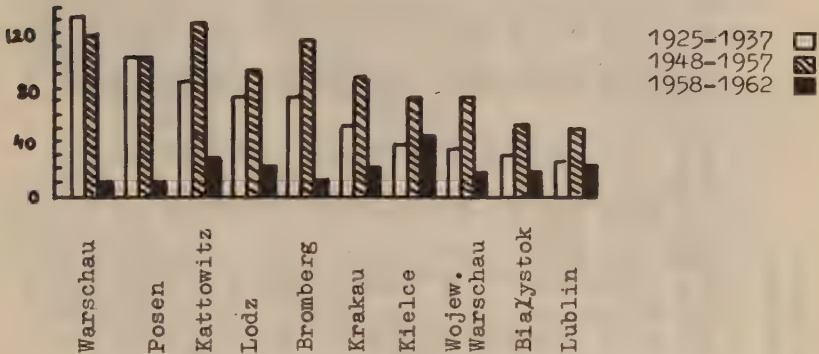
Der kontinuierliche Abfall der Infektionen wurde nur 1959 im Zusammenhang mit der großen Poliomyelitis-Epidemie von 1958 unterbrochen, wohl weil zu dieser Zeit die Impfungen gegen die Diphtherie eingeschränkt wurden.

2. G e o g r a p h i s c h e V e r t e i l u n g

In den Jahren 1925-37 zeigten Warschau sowie die Wojewodschaft von Posen, Kattowitz, Lodz und Pommern die höchsten Morbiditätsziffern (siehe Abb.6). 1948-57 gehörten diese Gebiete ebenfalls zu denjenigen, die von der Diphtherie am meisten befallen waren; die

Abb.6

Die Diphtherie in einigen Wojewodschaften Polens
(Morbidity pro 100 000)



(nach Kostrzewski "Infektionskrankheiten in
Polen und ihre Bekämpfung" Abb.7, S.106)

Situation änderte sich insofern, als sich zu den oben genannten noch die Wojewodschaft Breslau, Oppeln und Stettin hinzugesellten und die Stadt Lodz, gesondert von der Wojewodschaft, die höchste Erkrankungsrate im Lande aufwies (siehe Tafel II).

Die niedrigsten Morbiditätsziffern zeigten die östlichen Gebiete des Landes. In den letzten Jahren haben sich die Verhältnisse etwas geändert, da in der Gruppe der Wojewodschaften mit relativ geringer Diphtherieverbreitung sich auch die von Danzig, Bromberg und Posen befanden. Die höchste Erkrankungsrate in den Jahren 1960-62 wiesen die Wojewodschaften von Kielce und Breslau auf sowie die Stadt Krakau (siehe Abb.7)

T a f e l II

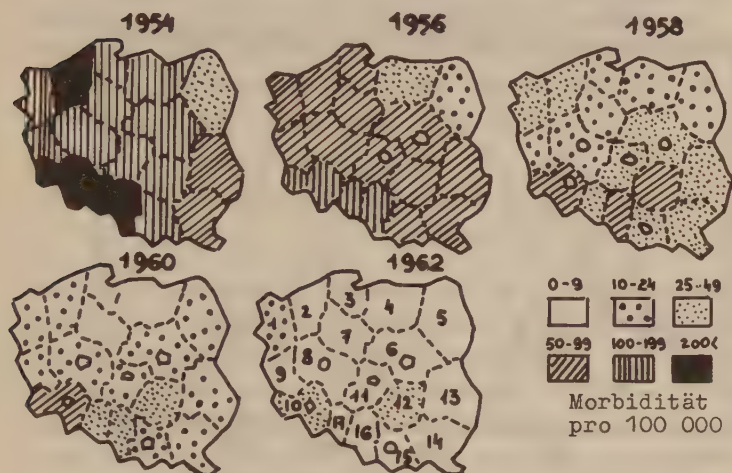
Diphtherie in den polnischen Wojewodschaften in den
Jahren 1946 - 62 (Morbidity pro 100 000 Einwohner)

Wojewodschaft	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
Warschau/Stadt	55	54	55	59	122	146	109	129	186	158	97	70	33	19	10	6	2
Warschau/Wojew.	37	31	36	34	72	91	83	89	109	119	80	57	29	20	12	8	5
Bromberg	150	93	81	142	89	200	210	122	131	120	53	26	18	16	9	5	3
Posen/Stadt	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	23	16	23	19	6
Posen/Wojew.	266	122	96	85	102	197	145	101	161	113	66	39	24	17	10	8	3
Lodz/Stadt	203	132	170	169	265	313	382	414	374	291	210	113	77	70	37	22	13
Lodz/Wojew.	97	60	74	72	91	121	152	126	128	98	64	60	40	36	21	8	4
Kielece	39	36	32	25	50	54	79	75	134	120	78	71	61	57	39	43	35
Lublin	35	34	38	39	50	32	54	51	64	80	57	54	35	44	22	14	8
Bialystok	72	56	64	68	94	78	71	75	42	33	21	19	19	22	11	7	4
Allenstein	82	72	65	58	105	156	138	88	131	111	48	30	10	11	3	8	3
Danzig	164	90	98	113	156	289	292	202	202	140	62	44	16	10	5	3	1
Köslin	x	x	85	85	92	153	171	136	183	151	86	56	20	23	22	19	8
Stettin	89	50	63	65	244	330	292	201	182	163	86	50	41	42	24	12	11
Grünberg	x	x	77	76	97	148	120	116	177	121	58	39	24	21	10	9	9
Breslau/Stadt	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	62	35	13	15	9
Breslau/Wojew.	86	40	82	78	151	374	323	242	299	272	166	101	71	80	62	43	30
Oppeln	x	x	41	39	80	147	255	176	213	202	123	55	37	58	34	15	5
Kattowitz	74	50	55	54	94	136	188	189	254	187	100	70	62	53	29	17	8
Krakau/Stadt	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	73	49	31	33	41
Krakau/Wojew.	72	51	43	49	86	113	120	107	122	107	73	50	28	25	19	17	12
Rzeszow	37	25	29	32	57	97	83	69	75	76	69	44	29	25	16	11	8
Insgesamt	94	57	61	63	97	145	162	133	163	137	83	56	38	35	22	15	10

(nach Kostrzewski "Infektionskrankheiten in Polen und ihre Bekämpfung", Taf. IV, S. 108)

Abb.7

Die Diphtherie in Polen in den Jahren
1954-62 nach Wojewodschaften



Wojewodschaften von:

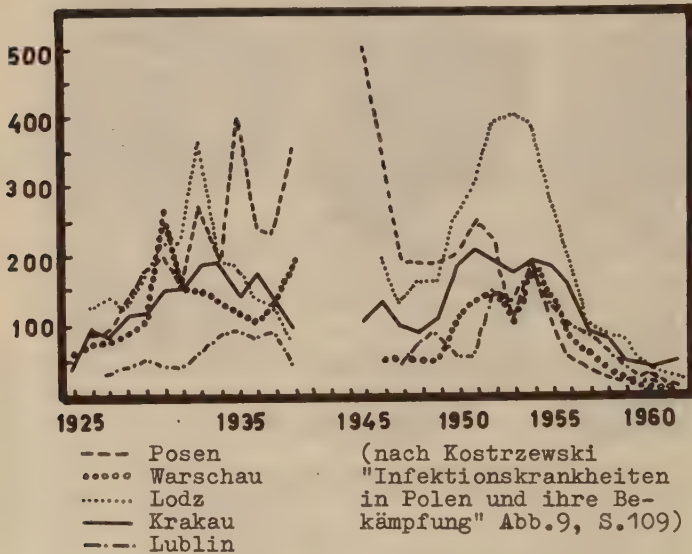
- | | |
|--------------|--------------|
| 1 Stettin | 9 Grünberg |
| 2 Köslin | 10 Breslau |
| 3 Danzig | 11 Lodz |
| 4 Allenstein | 12 Kielce |
| 5 Bialystok | 13 Lublin |
| 6 Warschau | 14 Rzeszow |
| 7 Bromberg | 15 Krakau |
| 8 Posen | 16 Kattowitz |
| 17 Oppeln | |

(nach J.Kostrzewski "Infektionskrankheiten in
Polen und ihre Bekämpfung", Abb.8, S.109)

Ein Vergleich der Diphtheriemorbiditäts-Verhältnisse
in den Städten Krakau, Lublin, Lodz, Posen und War-
schau in den Jahren 1925-37 zeigt, daß jede dieser
Städte einen eigenen epidemiologischen Cyklus auf-
weisen konnte, dessen Maximum jeweils in einem anderen
Jahr erreicht wurde (siehe Abb.8).

Abb.8

Die Diphtherie in fünf polnischen Großstädten
1925-62 (Morbidity pro 100 000)



Auch in den Jahren 1948-54 verlief die Epidemiekurve in jeder der Städte etwas anders. Posen, welches 1948-54 die höchste Erkrankungsrate von allen Städten zu verzeichnen hatte, zeigte 1955-59 die niedrigsten Zahlen. In Lodz, dessen Morbidity sich in den Jahren 1930-37 auf der gleichen Höhe wie diejenige von Krakau und Warschau hielt (mit Ausnahme des Jahres 1932), wurden 1950-55 vier- bis fünfmal höhere Morbiditysziffern notiert als in den anderen Städten.

Seit 1955 haben alle Epidemiekurven der fünf großen Städte eine fallende Tendenz und die Unterschiede zwischen den Morbidityskoeffizienten wurden von Jahr zu Jahr kleiner.

In den Jahren 1961 und 1962 wurden die höchsten Erkrankungsraten in Krakau registriert, die niedrigsten in Warschau.

Die Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie der letzten Jahre in den verschiedenen Landesbezirken könnten mit der Durchführungsweise der antiepidemischen Maßnahmen einschließlich der Schutzimpfungen im Zusammenhang stehen (K).

3. Die Diphtherie in der Stadt und auf dem Lande

Nach Kostrzewski war die Art der Diphtherie-Registrierung in Polen nicht dazu geeignet, eine statistische Analyse der Erkrankungen im ganzen Lande nach Milieu, Alter und Geschlecht zu ermöglichen. Versuche in dieser Richtung wurden in den Jahren 1955-56 durchgeführt anhand statistischer Vergleiche zwischen den Angaben der Kreiskrankenhäuser und sanitätsepidemiologischen Kreisstationen.

Einige Landesteile lieferten keine vollständigen Angaben und konnten daher bei der Zusammenstellung nicht erfaßt werden.

1955 wurden 35 743 Erkrankungen gezählt, d.i. 95,4% aller registrierten Kranken und 1956 waren es 21 906 Erkrankungen, d.i. 91,5% der im ganzen Lande registrierten Fälle.

Von den 1955 erfassten Diphtherie-Erkrankungen fielen 24 827 auf die Stadtbewohner (209 auf 100 000) und 10 916 auf die Landeinwohner (69 auf 100 000). 1956 erkrankten 14 622 an der Diphtherie in der Stadt (126 auf 100 000) und 7 284 (46 auf 100 000) auf dem Lande.

Eine Übersicht über die Diphtherie-Erkrankungen in der Stadt und auf dem Lande nach Jahrgängen in der Zeit von 1955 bis 1956 ergibt die nachstehend aufgeführte Tabelle III.

T a f e l I I I
Diphtherieerkrankungen in Polen in der Stadt und auf dem Lande
nach Altersverteilung in den Jahren 1955 und 1956

Alter	Stadt				Land			
	1955		1956		1955		1956	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
1. Lebensjahr	2262	9,1	1456	10,0	1158	10,6	800	11,0
2-3.	5376	21,7	3387	23,2	2721	25,0	1749	24,0
4-7.	9201	37,1	4902	33,5	3802	34,8	2265	31,1
8-14.	4638	18,7	2856	19,5	1995	18,3	1549	21,3
15-19.	989	3,9	649	4,4	453	4,1	337	4,6
20-29.	1321	5,3	806	5,5	506	4,6	375	5,1
30+	1040	4,2	566	3,9	281	2,6	209	2,9
Insgesamt	24827	100,0	14622	100,0	10916	100,0	7284	100,0

(nach Kostrzewski "Infektionskrankheiten in Polen und ihre
Bekämpfung" T.V, S.110)

1955 wurden in Polen nach den Angaben der oben erwähnten Dienststellen 929 Todesfälle infolge einer Diphtherieerkrankung festgestellt, davon 463 in den Städten, 466 auf dem Lande. 1956 wurden 506 Todesfälle registriert, davon 229 unter den städtischen und 277 unter der ländlichen Bevölkerung. Bei Berücksichtigung der unvollkommenen Angaben, ähnlich wie bei den Morbiditätsziffern, kann angenommen werden, daß das erfaßte Zahlenmaterial ca. 90% der Gesamtzahl aller Todesfälle im Lande beträgt, die tatsächliche Zahl der Todesfälle sich also 1955 auf ca. 1 000, 1956 auf ca. 550 belief.

Nach der Statistik des GUS (Statistisches Hauptamt) wurden jedoch 1955 rund 1 804, 1956 dagegen 1058 Todesfälle registriert. Die von GUS angegebenen Zahlen sind also wesentlich höher als diejenigen der epidemiologischen Dienststellen, die sich hauptsächlich auf die Angaben der Krankenhäuser stützten und die Fälle außerhalb dieser nicht berücksichtigten. Es wurde jedoch 1959-60 festgestellt, daß die auf dem Lande vom Arzt nicht bescheinigten Todesfälle ca. 50% betragen.

Seit 1956-59 hatten die kleinsten Mortalitätsziffern Posen, Warschau und Krakau zu verzeichnen.

4. A l t e r s v e r t e i l u n g

Sowohl in den Städten wie auch auf dem Lande fallen 60-70% aller Diphtherieerkrankungen auf das Alter bis zum siebenten Lebensjahr, ca. 87% auf Kinder im Alter bis zum vierzehnten Lebensjahr.

Der Vergleich der Morbidität im Jahre 1955 und 1962 zeigt jedoch deutliche Veränderungen in der Altersverteilung bei den Diphtheriekranken - die älteren Jahrgänge werden in der letzten Zeit vom Befall bevorzugt.

T a f e l IV
Diphtherieerkrankungen und Morbidität in Polen nach Alters-
gruppen in den Jahren 1955
und 1962

Alter	1955			1962		
	Erkrankungen		Morbidität pro 100 000	Erkrankungen		Morbidität pro. 100 000
	Zahl	%		Zahl	%	
1. Lebensjahr	3420	9,6	450,4	117	3,8	18,1
2-3. "	8097	22,6	377,6	773	25,2	36,5
4-7. "	13003	36,4	529,6	914	29,8	31,6
8-14. "	6633	18,6	222,3	792	25,9	17,6
> 15. "	4590	12,8	23,8	468	15,3	2,3
Insgesamt	35743	100,0	129,8	3064	100,0	10,2

(nach Kostrzewski "Infektionskrankheiten in Polen" Tab.VI, S.111)

T a f e l V

Todesfälle und Mortalität bei der Diphtherie in Polen
nach Altersgruppen in den Jahren 1950 - 1960

Jahr	Alter	0 - 1	1 - 4	5 - 14	15 - 19	20 - 25	25+	unbekannt. Alter	Ins- gesamt
Todesfälle									
1950		798	1012	190	4	8	32	3	2047
1951		881	1765	434	11	7	45	-	3143
1952		739	1335	461	9	10	26	22	2602
1953		548	692	318	4	9	26	2	1599
1954		538	812	544	6	4	33	21	1958
1955		644	712	411	6	2	26	3	1804
1956		454	355	228	3	4	13	-	1057
1957		402	244	154	5	1	17	1	823
1958		235	145	111	-	2	4	-	497
1959		202	157	113	3	2	13	1	491
1960		111	86	91	1	1	5	-	295
Mortalität pro 100 000									
1950		114,5	42,5	4,4	0,2	0,3	0,2	-	8,2
1951		122,4	70,3	10,0	0,5	0,3	0,3	-	12,3
1952		102,3	51,1	10,3	0,4	0,4	0,2	-	10,0
1953		74,2	25,8	6,9	0,2	0,4	0,2	-	6,0
1954		72,8	30,3	11,7	0,2	0,2	0,2	-	7,4
1955		83,8	25,6	8,5	0,2	0,1	0,2	-	6,5
1956		61,3	12,4	14,4	0,1	0,2	0,1	-	3,8
1957		54,4	8,5	2,8	0,2	0,0	0,1	-	2,9
1958		31,2	5,1	1,9	-	0,1	0,0	-	1,7
1959		26,3	5,4	1,9	0,1	0,1	0,0	-	1,7
1960		14,3	2,9	1,5	0,1	0,0	0,0	-	1,0

(nach Kostrzewski "Infektionskrankheiten in Polen" T.VII, S.112)

Die Säuglinge und vier- bis siebenjährigen Kinder zeigen am deutlichsten eine Besserung im Sinne eines Rückganges der Erkrankungsquote. Hierzu sei die Zusammenstellung einiger Daten nach K. genannt (siehe Tabelle IV).

Die höchste Diphtheriemortalität stellte man bei Säuglingen und Kindern im Alter von ein bis vier Jahren fest.

Da die Differentialdiagnose der Diphtherie bei Säuglingen jedoch besonders schwierig ist, dürften die oben genannten Zahlen einige Ungenauigkeiten aufweisen.

In allen Altersgruppen ist seit 1951 deutlich eine rückgängige Tendenz von Sterbefällen und Mortalität zu beobachten, die besonders augenfällig in der Altersgruppe der Ein- bis Vierjährigen ist (siehe Tabelle V).

5. S a i s o n a b h ä n g i g k e i t d e r D i p h t h e r i e

Die Analyse der jährlichen Epidemiekurve der Diphtherie weist , ähnlich wie die mancher anderer Infektionskrankheiten (wie Typhus, Scharlach, Poliomyelitis und Dysenterie), deutlich auf eine rhythmisch sich während der Jahre wiederholende Abhängigkeit hin und einen engen Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und der Erkrankung, wobei aber die Häufigkeit der Erkrankungen und der Sterbefälle keine ausgesprochene Parallelität aufweisen.

Über die Ursachen, welche diese Abhängigkeit bedingen, gibt es z.Zt. noch keine einheitliche Meinung.

Bogdanowicz neigt aufgrund seiner eigenen Beobachtungen dazu, sich der Meinung von de Rudder und Wildführ

anzuschließen. De Rudder erklärt die Saisonabhängigkeit der Diphtherie mit meteorologischen Wirkungsmechanismen, die mit den natürlichen, nicht aber mit den Kalenderjahreszeiten in Zusammenhang stehen. Dieser meteorologische Wirkungsmechanismus kann sowohl den Erreger beeinflussen, indem er seine Toxizität ändert, als auch den menschlichen Organismus, dessen Empfänglichkeit einer Infektion gegenüber er zu bestimmten Jahreszeiten erhöht.

Nach Wiecha stehen die äußeren Ursachen, also meteorologische Einflüsse, die das Entstehen, den Verlauf und den Ausgang einer Infektion mitbestimmen, in Zusammenhang mit elektrodynamischen Änderungen der Luftmassen. Von Bedeutung wären hier also die Ionisation der Luft und elektromagnetische Wellen, die an den Grenzen verschiedener Luftmassen entstehen.

Eine causale Verbindung zwischen katharrhalischen Erkrankungen oberer Luftwege und Diphtherieentstehung lehnt de Rudder ab. Die erhöhte Diphtherieanfälligkeit in der kalten Jahreszeit führte man daraufhin auf einen Mangel an UV-Strahlen zurück. Bei zusätzlich im Winter bestrahlten Personen stellte man nämlich ein Ansteigen von Phagocyten fest, eine gesteigerte Tätigkeit des baktericiden Serums, eine Änderung in der Eosinophilenzahl und Zahl der RES-Zellen, eine Änderung des Ca- und K-Spiegels, u.a.mehr. Die Beobachtungen von Wildführ gehen dahin, daß meteorologisch-klimatische Komponenten, besonders die Übergänge zwischen Warm- und Kaltluftfronten, im Blutserum zu einer Reihe von Abwandlungen führen (Allexinspiegelabfall, Absinken des Opsonin- wie auch des Diphtherie-Antikörperspiegels). Die gleichen Komponenten, die die Widerstandsfähigkeit des menschlichen Organismus beeinflussen, üben auch eine Wirkung auf die Toxizität des Erregers aus.

Wszelaki glaubt für die Saisonabhängigkeit der Diphtherie (Barta gibt für den Winter das Zwei- bis Dreifache der Morbiditätshöhe des Sommers an) die Art des Zusammenlebens der Menschen zu den jeweiligen Jahreszeiten verantwortlich machen zu können, wobei bei den Kindern besonders der Schulanfang im Herbst eine Rolle spiele, nebenher aber auch gehäufte unspezifische Halsschleimhautentzündungen zu dieser Jahreszeit.

Barta, der sich ebenfalls mit diesem Problem beschäftigte, beobachtete im Zeitraum von 1952 bis 1957 in der Krakauer Klinik 3 391 Diphtheriefälle und ergänzte seine Ergebnisse mit den statistischen Daten des gleichen Zeitabschnittes über 13 079 Fälle der Krakauer Wojewodschaft.

Auf der Abb.9 wurde Morbidität und Mortalität der Kinder, die von 1952 bis 1957 in die Klinik mit der Diagnose einer Diphtherie eingewiesen worden sind, eingetragen, wobei links in der Abbildung die Anzahl der Fälle, rechts die Zahl der tödlich ausgegangenen Fälle angezeigt werden in der Skala 20:1 (auf 20 Erkrankungen 1 Todesfall).

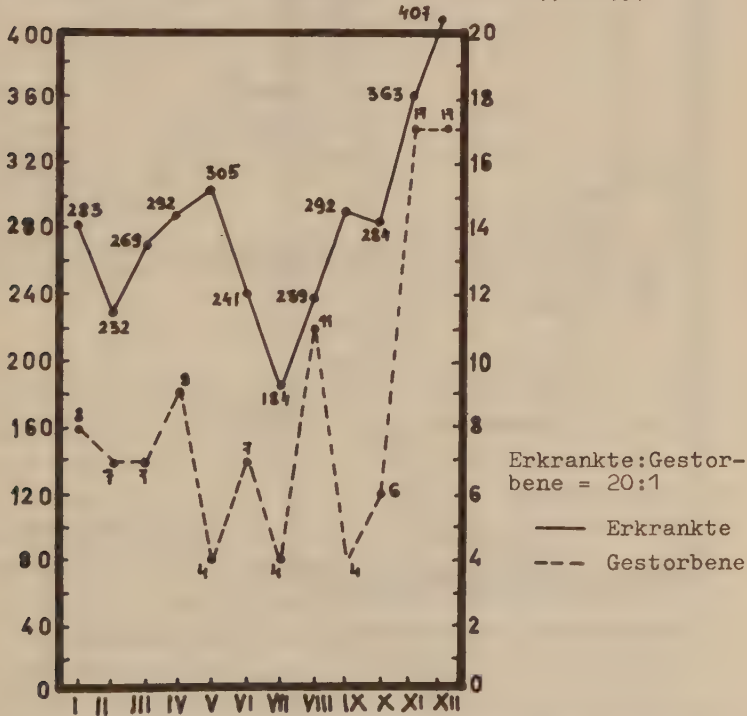
Der Kurvenverlauf zeigt nur grob eine Übereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen anderer Autoren. Eine verhältnismäßig geringe Zahl an Diphtheriefällen im Januar und Februar steigt langsam im März, April und Mai an, dann wird die Zahl der Erkrankungen rasch kleiner und erreicht im Juni-Juli ihr Jahresminimum. Ab September beginnt ein konstant schneller Anstieg der Erkrankungen mit Höchstwerten im November und Dezember. Dem Anstieg der Erkrankungszahlen geht eine Verdichtung der Kinderansammlungen im September (Schulanfang) voraus.

Eine besondere Beachtung verdient die Mortalitätskurve. Von Januar bis Juli stimmt diese mit dem Morbidi-

tätskurvenverlauf überein. Die geringste Mortalität kann im Mai (1,3%) festgestellt werden und im Juli (2,2%). Ein deutlicher und unerwarteter Anstieg zeichnet sich im August (4,6%) ab, dann folgt jedoch trotz steigender Morbidität ein Abfall der Todesfälle im September (1,4%) und Oktober (2,1%). Im November steigt sowohl die Zahl der Diphtheriekranken wie auch die Todeszahl und erreicht Jahreshöchstwerte von 4,68%.

Abb.9

Morbidität und Mortalität der Kinder in den Monaten eines Jahres in der Zeit 1952-1957

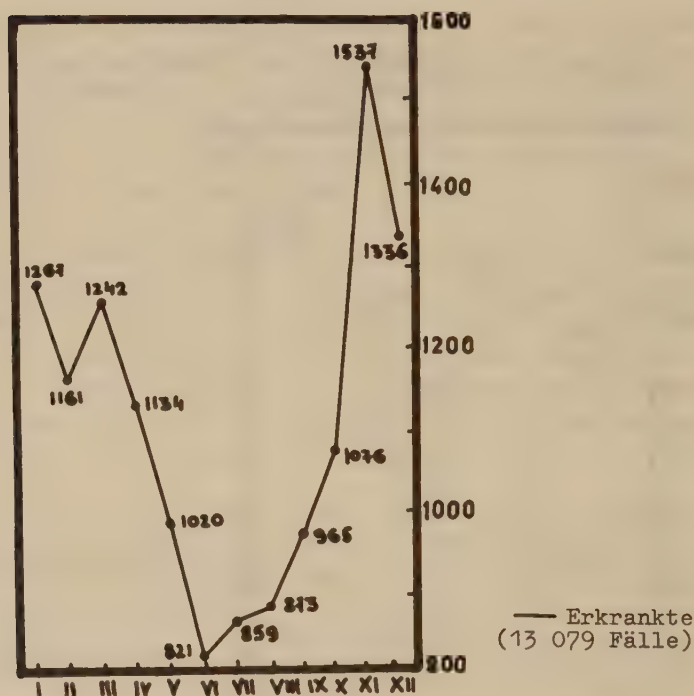


(nach K.Barta "Saisonabhängigkeit der Diphtherie" Abb.1)

Die zur Ergänzung und Erweiterung des Beobachtungsmaterials herangezogene Zusammenstellung über die Diphtherie-Morbidität in der Krakauer Wojewodschaft zeigte im Kurvenverlauf (Abb.10) im Wesentlichen eine Übereinstimmung mit dem Kurvenverlauf der Abb.9.

Abb.10

Die Diphtheriemorbidität in der Krakauer
Wojewodschaft in den Monaten der Jahre
1952-1957



(nach Barta "Saisonabhängigkeit der Diphtherie"
Abb.2)

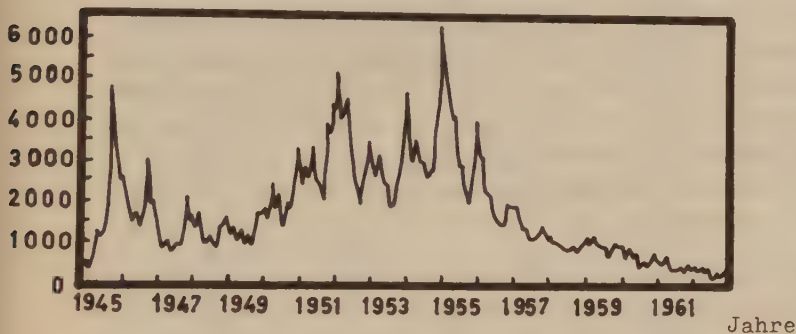
Einzig der Anstieg am Sommerende beginnt schon im Juli und erreicht sein Maximum ebenfalls im November. Diese von Barta gemachten Beobachtungen sprechen gegen die Theorie über die plötzliche Zunahme der Kinderbevölkerungsdichte im September als Ursache des saisonbedingten Anstiegs der Diphtherieerkrankungen im

Herbst sowie der erhöhten Mortalität, da diese schon einen Monat vor Schulbeginn ihr Maximum erreicht. In Polen treten also, ähnlich wie in anderen Ländern des gemäßigten Klimas, die Diphtherieerkrankungen am häufigsten im Spätherbst, Winter und bei Frühjahrsanfang auf (Abb.11)

Abb.11

Diphtherieerkrankungen in Polen in den Jahren 1945-1962 (nach Monaten)

Erkrankungszahl



(nach Kostrzewski)

In den einzelnen Jahren änderte sich jedoch der Monat der maximalen Erkrankungszahlen. 1936-38 und in den ersten drei Nachkriegsjahren fiel das Saisonmaximum der Jahreskurve auf die Monate Oktober oder November, während des Winters und des Frühjahres fiel dann die Kurve allmählich ab. 1950-52, z.Zt. der Epidemieausbreitung, fiel der Kurvenhöhepunkt eher auf die Winter- und Frühjahrsmonate. Seit 1954 verschob sich das Kurvenmaximum wiederum auf die Herbst- und Wintermonate, die Saisonkurve verlief flacher. Einen deutlichen Einfluß der immer sorgfältiger durchgeführten Impfungen läßt der Verlauf der Erkrankungskurve in den letzten Jahren erkennen; er zeigt einen signifikanten Abfall sowie wenig auffallende Jahresmaxima hauptsächlich im Frühjahr und Herbst.

6. Verlauf der Krankheit und Pathogenese

Der klinische Verlauf der Diphtherie ist von der Lokalisation der krankhaften Veränderungen sowie vom Intoxikationsgrad des Organismus abhängig.

Der Grad der Vergiftung jedoch richtet sich nach der Stärke und Dauer des lokalen Prozesses sowie nach der antitoxischen Immunität des Erkrankten.

Zusätzlich beeinflussen den klinischen Verlauf der Diphtherie die lokale Gewebewiderstandsfähigkeit gegenüber den Giften, eine Allergie nach unlängst überstandenen Infektionskrankheiten, gleichzeitig mit der Diphtherie vorhandene Mischinfektionen, eventuelle diphtherische Bakteriämie und nicht zuletzt der Typ des *Corynebacteriums* (21).

Den drei letzten Gesichtspunkten soll hier besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Schon seit 1931 war es bekannt, daß es drei Typen von *Corynebacterium* (*diphtheriae*) gibt, von denen der Typ gravis ein besonders schweres Krankheitsbild hervorruft.

Gelber, Kunstman und Swierczewski versuchten 1952-54 die pathogenetische Rolle der drei Typen *gravis*, *medius* und *intermedius* festzustellen, einen Zusammenhang also zwischen dem Typ des Bakteriums und dem Krankheitsverlauf aufzuweisen.

Das Material wurde von Diphtheriekranken der Kinder-Infektionsabteilung des Krankenhauses in Stettin entnommen. Die Untersuchungen umfassten zwei Zeitabschnitte: vom 16.3. bis 16.7.1952 (1. Gruppe von 55 Kindern, wobei es sich in 9 Fällen um Mischinfektionen

T a f e l VI
Zusammenstellung der Diphtheriefälle nach Alter, Geschlecht
und Bacteriumtyp

Beendetes Jahr		0		1 - 3		4 - 7		8 - 14		Insgesamt	
Typ des Corynebacteriums		mitis	gravis	mitis	gravis	mitis	gravis	mitis	gravis	mitis	gravis
Gruppe I	Jungen	1	1	10	2	4	1	-	-	15	4
	Mädchen	2	-	19	3	7	2	-	-	31	5
Gruppe II	Jungen	1	1	34	13	18	8	2	-	55	22
	Mädchen	-	-	24	11	16	10	4	4	44	25
Insgesamt		4	2	87	29	45	21	9	4	145	56
										72%	28%

(nach Gelber, Kunstman, Swierczewski "Abhängigkeit des klinischen Diphtherieverlaufes bei Kindern vom Typ des Corynebacteriums" T.I, S.104)

handelte) und vom 1.9.1953 bis 31.3.1954 (2. Gruppe von 146 Diphtheriekranken mit 1 Fall einer Mischinfektion). Alle Fälle wurden nach Alter, Geschlecht und klinischem Erscheinungsbild (Tafel VI und VII) eingeteilt (letztere Einteilung vereinfacht nach der Klassifikation von Rosanow: lokale, progressive und toxische Diphtherie).

Wie aus der Tabelle VI hervorgeht, rief bei den 201 typologisch untersuchten Fällen in 72% der Typ mitis die Krankheit hervor, in 28% der Typ gravis. Typ intermedius wurde nicht festgestellt. Zur Zeit des Epidemie-Höhepunktes (Gruppe II) stellte man jedoch den Typ gravis in fast der Hälfte aller Fälle fest, zweieinhalbmal häufiger als zur Zeit des Epidemiebeginns (Gruppe I).

Bei leichtem Krankheitsverlauf trat der Typ mitis viermal häufiger auf als der Typ gravis, bei mittelschwerem Verlauf zweimal häufiger, bei schwerem Verlauf überwiegt der Typ gravis um weniges. Von den 57 mittelschweren Fällen starben 7. Eines dieser Kinder wurde am achten Tag, zwei am fünften und vier am zweiten und dritten Tag der Krankheit hospitalisiert. Der Tod trat bei einem der Fälle in der ersten, in drei Fällen in der zweiten und in drei Fällen in der dritten, vierten und sechsten Woche ein. In allen Todesfällen wurde aus den Abstrichen der Typ gravis gezüchtet.

Zusammenfassend läßt sich also über den Typ gravis, der die Diphtherie bei Kindern in der Wojewodschaft Stettin hervorgerufen hatte, sagen, daß er: in 55% aller Fälle eine Diphtherie von schwerem Krankheitsverlauf zur Folge hatte; nur in 19% der Fälle eine leichte Erkrankung hervorrief; in allen Fällen festgestellt wurde, die tödlich verliefen;

T a f e l VII

Zusammenstellung der Diphtheriefälle nach klinischem Bild
und Typ des Bacteriums

		Gruppe I		Gruppe II		Insgesamt	
Typ des Corynebacteriums		mitis	gravis	mitis	gravis	mitis	gravis
Form der Diphtherie	leichte	Rachen	28	1	61	19	89
		Nase	9	-	5	3	14
		Larynx	1	-	6	2	7
		andere Organe	4	1	2	2	6
		Zusammen	42	2	74	26	116 = 81%
	mittelschwere	fortschr. Diph.	2	1	9	5	11 = 65%
		toxische	1	4	16	15	17
		toxisch-hämorrhag.	1	2	-	1	1
		Zusammen	2	6	16	16	18 = 45%
Insgesamt Diphtheriefälle		46	9	99	47	145 = 72%	56 = 28%

(nach Gelber, Kunstman, Swierczewski "Abhängigkeit des klinischen Diphtherieverlaufes bei Kindern vom Typ des Corynebacteriums")

fünffmal häufiger eine diphtherische Paralyse hervorrief als der Typ mitis.

Es läßt sich daraus folgern, daß in der Mehrzahl der Fälle ein Zusammenhang zwischen dem Typ gravis und einem bösartigen Krankheitsverlauf besteht. Das Zusammentreffen des Typ gravis bei schweren Fällen im Vergleich zum Typ mitis ist nach den Angaben der Tabelle VII statistisch stark gesichert ($\chi^2 = 19,9$, $P < 0,001$).

Ein Jahr nach den Untersuchungen von Gebler und Mitarbeitern beschäftigte das gleiche Problem die Autoren Porębska, Przybylkiewicz und Zemburowa im Raum der Krakauer Wojewodschaft (36).

325 Fälle wurden 1955 untersucht, von denen 268 Diphtheriekranken und 59 Diphtheriekeimträger waren. Von 427 isdierten Stämmen stammten 352 von den Kranken, 75 von den Keimträgern.

Von den 352 Stämmen gehörten 92,6% dem Typ gravis und 7,4% dem Typ mitis an, von den 75 Stämmen der Keimträger isdierte man zu 69% den Typ gravis, zu 30,7% den Typ mitis. Die Verfasser schließen aus dem hohen Prozentsatz der Gravis-Stämme und dem gehäuften Diphtherie-Auftreten in der Krakauer Wojewodschaft auf einen direkten Zusammenhang.

Zur Zeit der Epidemiewelle 1952-55 konnte also zu einem beachtlichen Teil der Typ gravis bei den Diphtherieerkrankten isdiert und in der Mehrzahl der Fälle für einen bösartigen Verlauf verantwortlich gemacht werden.

Da seit einiger Zeit auch die Existenz verschiedener serologischer Typen des *Corynebacterium diphtheriae* bekannt ist, typisierten Fleck, Duros-Kawecka und

Stankiewicz in den Jahren 1953-57 insgesamt 2 000 Diphtheriestämme auf ihre serologische Zugehörigkeit hin (15). Sie differenzierten hierbei 14 verschiedene Serotypen, von denen ein Typ (Nr.24) zu 60% dominierte und sich als identisch mit dem Typ II von Hewitt erwies.

Die serologische Klassifikation von 446 toxischen und nichttoxischen Diphtheriestämmen des Typ gravis und mitis, durchgeführt von Grzywa und Hejwarska in Anlehnung an die Standardtypen Robinson und Peeney, dagegen ergab, daß der Typ I (der dem lokalen Typ A 159 117 entspricht) mit 92% aller Fälle dominierte.

Die Verteilung der weniger häufigen Typen schwankte in den einzelnen Gegenden erheblich.

Ob ein Zusammenhang zwischen der Typenzugehörigkeit im serologischen Sinne und dem Krankheitsverlauf besteht, ist unbekannt.

Eines der Probleme, das ebenfalls in einer Beziehung zur Entstehung, zum Verlauf und Ausgang der Diphtherie steht und die polnischen Wissenschaftler besonders auch während der großen Epidemie von 1952-55 beschäftigte, ist die Frage nach der Bedeutung der Bakteriämie für die Erkrankung.

Über die Ausbreitungswege einer Diphtherieinfektion bestehen bisher noch verschiedene Meinungen. Im allgemeinen wird angenommen, daß die Diphtherie an der Eintrittspforte des Erregers zur Entwicklung kommt, am häufigsten an der Nasen-Rachenschleimhaut. Von dort aus dringt das Diphtherietoxin in das Blut- und Lymphsystem. Das Gift kann noch zur Zeit der existierenden lokalen Veränderungen oder erst nach ihrem Zurückbilden zu allgemeinen toxischen Schädigungen führen. Der klinische Verlauf wäre also im späteren

Stadium der Krankheit nur von dem am Orte der lokalen Veränderungen gebildeten Gift abhängig. Einige Autoren sind jedoch aufgrund bakteriologischer Untersuchungen von Blut und Urin sowie von Organproben letal ausgegangener Fälle der Meinung, daß bei der Diphtherie in der Anfangsphase der Krankheit eine Bakteriämie, begleitet von leichten Temperaturanstieg, auftritt und erst sekundär kommt es zu lokalen Veränderungen am Halse.

Nach Wildführ (zitiert nach (14), der sich der letzten Theorie anschließt, ist das Auftreten von Membranen eine Folgeerscheinung der Bakterienausscheidung auf dem Wege über die Schleimhaut mit gleichzeitiger Bakteriurie. Zur Zeit der Elimination der Erreger aus dem Blutkreislauf müßten also bei allen klinisch diagnostizierten Diphtheriefällen Corynebakterien im Urin nachzuweisen sein. Dies gelang Bincer und Kozakiewicz nur bei 7 von 124 untersuchten Kranken, wobei die Blutkulturen negativ waren. Die Möglichkeit einer diphtherischen Bakteriämie z.Zt. der klinischen Erscheinungen wäre daher unwahrscheinlich. Die Anwesenheit des Corynebacteriums im Urin dagegen wird versucht mit dessen Herkunft von außen zu erklären, in einigen Fällen mit der Möglichkeit einer ascendierenden, erscheinungslosen Infektion der Harnwege, wobei die positiven Urinkulturen keinen Zusammenhang mit der Schwere des klinischen Verlaufs der Diphtherie haben sollen.

Auch die Ergebnisse der Blut- und Urinkulturen von lebenden Diphtheriepatienten, die Barta in seiner Arbeit vorlegt (10a), zeigten sich nicht zufriedenstellend. Dazu gelang es dem Verfasser nur in wenigen Fällen ein Corynebacterium diphtheriae aus Halsabstrichen zu züchten (insgesamt 18).

Dagegen macht Barta, wie auch einige andere, für den

Verlauf der Krankheit zu einem gewissen Grad auch die Mischinfektion verantwortlich, bei der ein wichtiger Faktor die Streptokokken sind. Die Anwesenheit des Streptococcus haemolyticus erhöht die Intensität des Diphtheriegiftes, indem die Durchlässigkeit des Gewebes für dieses erhöht wird. Die Fibrinolyse des Streptococcus haemolyticus begünstigen somit eine Diphtherie-Bakteriämie, wobei zugleich der sogenannte "spreading factor", welcher eine schnellere Resorption der Gifte in allen Geweben bewirkt, eine Rolle spielt (10d).

Von 108 hospitalisierten Fällen (bei 46 Erkrankten handelte es sich um schwere Diphtheriefälle, daher eine hohe Letalität von insgesamt 8,3%), bei denen man eine Blutaussaat auf mehreren Nährböden vornahm, wurde kein einziges Mal das Corynebacterium diphtheriae festgestellt. Es konnte jedoch in 10 Fällen ein Streptococcus gezüchtet werden, der zur Gruppe A gehörte.

Über die Bedeutung der Streptokokken für den Diphtherieverlauf gibt es z.Zt. noch keine für uns zugänglichen bindenden Aussagen von seiten der polnischen Autoren, es werden aber Versuche, die sich mit dieser Frage befassen und zunächst etwas über den Antistreptolysintiter bei Diphtheriekranken zu erfahren suchen, durchgeführt.

7. K o m p l i k a t i o n e n

Die Komplikationen bei der Diphtherie treten in Form von Spätfolgen der toxischen Schädigungen nach einer Reihe von Wochen auf. Sie machen sich meist an den muskulären und nervösen Elementen des Herzens sowie an peripher-motorischen Neuronen, gelegentlich aber auch am Nierenparenchym bemerkbar. Klinisch spricht

man im ersteren Fall von einer Myocarditis mit dazugehörigem Krankheitsbild (allgemeine Erschöpfung, kleiner rascher Puls, Herzrhythmusstörungen mit entsprechenden EKG-Veränderungen sowie plötzlich eintretendem Kreislaufversagen), im Falle der zweiten Form von schlaffen Lähmungen der willkürlich bewegten, also quergestreiften Muskulatur, vorwiegend in der Nähe der ursprünglichen Gifteinwirkung. Betroffen werden hauptsächlich Muskeln im Kopf-Hals-Bereich (wobei eine Gaumensegelparese zu Verschlucken, Flüssigkeitsaustritt durch die Nase beim Trinken und zu Sprachschwierigkeiten führt; eine Augenmuskelparese sich durch Strabismus oder Akkomodationsbehinderung bemerkbar macht und eine Facialisschwäche im Stadium erhöhter Reizbarkeit als Frühzeichen beginnender postdiphtherischer Lähmungen durch einen positiven Chrostek manifestiert wird). Befallen werden auch häufig Oberschenkelmuskeln wie auch die Atemmuskulatur mit gleichzeitiger Zwerchfell-Lähmung.

Bei dem uns zur Verfügung stehenden Material fand sich nur eine klinisch genauere Beschreibung über die Herzmuskelbeschädigung infolge einer Diphtherieerkrankung (13). Von Biedrzycka wird ein Fall von Diphtherieerkrankung mit seltenen Komplikationen geschildert, die während des Krankheitsverlaufes auftraten und aufgrund der Symptome auf eine schwere toxische Schädigung des ZNS, eine ausgedehnte Herzmuskeldegeneration sowie starke Hemmung der Nebennierenfunktion hindeuteten.

Ausführlicher wird auf die andere Art der Komplikationserkrankung, nämlich die diphtherische Paralyse, eingegangen. Die Ursache dieser Sekundärerkrankung ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich spielen die Qualität und Quantität des Diphtherietoxins sowie die Disposition des Kindes eine entscheidende Rolle.

Das Wechselnde und Verschiedenartige im Krankheitsbild kann wohl mit der Veränderlichkeit sowie Vielfalt der Erreger und der von ihnen produzierten Gifte sowie auch der Reaktionsweise des kindlichen Organismus erklärt werden.

Das Diphtheriegift, welches sich durch eine hohe Gewebeaffinität auszeichnet, dringt besonders rasch in die Zellen des Herzmuskels und die Nervenzellen ein, einmal auf dem Blutwege, zum anderen aber auch auf direktem Wege über die Interzellularräume (wie das der enge Zusammenhang zwischen der Lokalisation diphtherischer Veränderungen und Lähmungserscheinungen beweist). Der Befall des ZNS ist seltener beobachtet und von vielen polnischen Autoren angezweifelt worden. Am häufigsten befallen sind Bereiche des peripheren Nervensystems in der Nähe der Erregereintrittspforte. Die Wahrscheinlichkeit einer Paralyse wächst daher mit zunehmendem Umfang und Dauer der lokalen Veränderungen (Membranen), ist aber von deren Lokalisation abhängig.

Die Häufigkeit der Paralysen schwankte 1927-30 in den Grenzen zwischen 3 bis 9,3% (Bogdanowicz, zitiert nach 10c). Zur Zeit der letzten großen Epidemiewelle in Polen (1952-55) belief sich die mittlere Jahresziffer der postdiphtherischen Lähmungen auf 7,9% (nach Beobachtungen von Barta sind 182 Kinder von 2 301 von der Paralyse betroffen gewesen, wobei jedoch in den einzelnen Jahren die Prozentzahl der Paralysen wechselnden Schwankungen unterworfen gewesen ist (1952 - 13,7%, 1953-55 zwischen 6,5 und 6,9%).

Auch die Letalität bei Paralysen verlief wechselhaft. Sie betrug im Durchschnitt 15,3% bei einer Gesamtlethalität infolge der Diphtherie von 3,7%. Entgegen der Meinung von Rostocki und Vogt, die die höchste Anfälligkeit im Schulalter festgestellt haben, beobachtete

T a b e l l e VIII

Diphtherische Paralyse in den jeweiligen Altersgruppen

Alter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 J.
Zahl der Kranken	6	22	21	27	29	25	21	15	6	5	3	2
130 = 71,4% 52 = 28,6%												

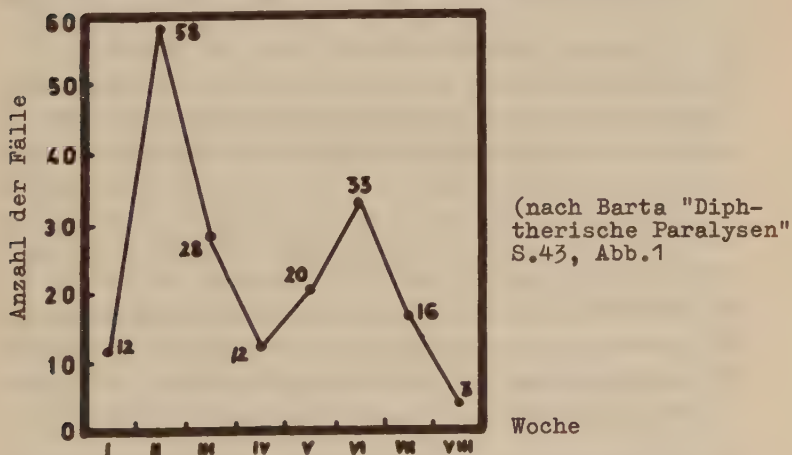
(nach Barta "Diphtherische Paralyse" S.43, T.I)

Barta die meisten Paralysen bei Kindern im Vorschulalter (siehe Tabelle VIII).

Im Vorschulalter treten also gehäuft Erkrankungen an Diphtherie auf, die oft besonders schwer verlaufen und von Paralysen gefolgt werden. Das prozentuale Verhältnis der von Lähmungen befallenen Kinder im Vor- und Schulalter beträgt 8,53% und 6,68% (Barta). Über den Zeitpunkt des Auftretens von postdiphtherischen Lähmungen herrscht im allgemeinen eine Übereinstimmung. Sie treten gehäuft in der zweiten und sechsten-siebten Krankheitswoche in Erscheinung, können aber auch zu jeder anderen Zeit zum Ausbruch kommen (Abb.12)

Abb.12

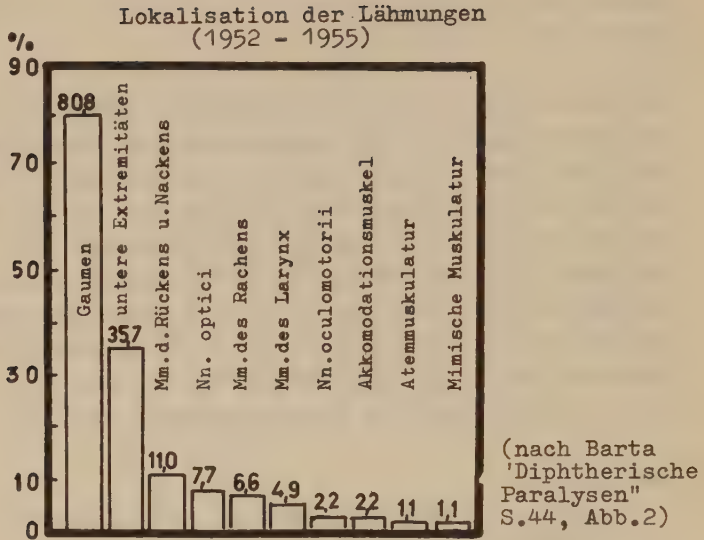
Zeitpunkt des Paralyseauftretens während der Krankheit (182 Fälle in den Jahren 1952-55)



Der spätest beobachtete Termin war der 56.Tag der Erkrankung.

Am häufigsten sind die Paralysen am Gaumen lokalisiert (Barta, Kostrzewski, Bogdanowicz, zitiert nach 10c) (siehe Abb.13).

Abb.13



Die Lähmungen können einseitig sein und manchmal im Zusammenhang mit den stärker entwickelten membranösen Veränderungen der einen Rachentonsille stehen. Neben motorischen können hier auch sensible Störungen auftreten.

Die zweithäufigsten sind die Lähmungen der unteren Extremitäten, dann folgen die Lähmungen der Rücken- und Nackenmuskulatur, der Opticusnerven, der Hals- und Larynxmuskulatur, der vom Oculomotorius versorgten Augenmuskeln, der Akkomodationsmuskeln, der Atem- und Mimikmuskulatur.

Die Lähmungen können auch einen generalisierten Charakter annehmen, betreffen jedoch häufiger nur einzelne Nerven. Die ersteren sind von längerer Dauer und enden häufig letal (siehe Tafel IX).

T a f e l IX
Art und Häufigkeit der Paralysen

Paralysen	Zahl der Kranken	Zahl der Gestorbenen	%
Einzelne	107	14	13,0
Generalisierte	75	14	18,6
Insgesamt	182	28	15,3

(nach Barta: "Diphtherische Paralysen"
S.45, T.II)

Nach den Beobachtungen von Barta sind die ersten Lähmungserscheinungen in 38,3% aller Fälle die Vorboten der nachfolgenden Spätparalysen, die in der Regel einige Wochen nach dem Abklingen der früheren manifest werden.

Von besonderer Bedeutung für das Auftreten solcher Art von Diphtherie-Komplikationen scheint der Zeitpunkt zu sein, zu dem der Erkrankte mit Serum behandelt worden ist. Je eher eine Serumtherapie eingeleitet wird, desto seltener treten im späteren Verlauf der Krankheit paralytische Erscheinungen auf.

Die Schwankungsbreite der Wahrscheinlichkeit einer Paralyse liegt zwischen 3,5% (bei Seruminjektionen am 1.Tag der Krankheit) und 17,2% (bei Serumapplikation am 10.Krankheitstag und später).

Ungeachtet jedoch der Serum- und Antibiotikatherapie ist der derzeitige Prozentsatz an Paralysen infolge einer Diphtherie annähernd den von anderen Autoren der vorantibiotischen Ära angegebenen Resultaten gleich.

8. Der Krupp und seine Komplikationen

Der Krupp nimmt eine besondere Stellung innerhalb der Diphtherie ein. Er wurde z.Zt. der Epidemie von 1952-55 an der Krakauer Klinik in 151 von 2 301 Diphtheriefälle diagnostiziert, d.h. zu 6,5%. An der Klinik in Stettin wurde die prozentuale Kruppbeteiligung an der Gesamtzahl von Diphtherieerkrankungen auf 8,7% berechnet.

Über die Entstehungsweise dieser Form der Diphtherie bestehen verschiedene Meinungen. Kikuth-Grumbach bezeichnet die Kehlkopfdiphtherie als eine Folge der absteigenden Angina diphtherica, seltener als einen primären Larynxinfekt. Dieser Ansicht schließen sich von den polnischen Autoren Wszelaki und Zischinski an (zitiert nach 11); Mai dagegen behauptet, daß ein Hinabsteigen diphtherischer Rachenprozesse in den Kehlkopf selten sei, vielmehr wähle sich hier die Infektion gleich von Beginn an die Larynxschleimhaut als Ort der Ansiedlung, Entzündung und Membranbildung.

Barta und Budzinski teilen diese letzte Ansicht (11). Bei 151 Krupppkranken stellten sie nur in 36 Fällen eine sekundäre Kehlkopfdiphtherie infolge einer descendierenden Nasen-Rachenraum-Diphtherie fest.

Die Krankheit kann auf der Stufe einer katharrhalischen Form der Larynxdiphtherie, die schwer zu diagnostizieren, jedoch epidemiologisch von großer Bedeutung ist, stehen bleiben oder sich voll zu einem Krupp entwickeln. Es bilden sich dann oft mehrschichtige Beläge, die jedoch der Unterlage nicht so dicht anliegen, wie dies bei dem Befall der Tonsillen stattfindet. Sie können sich daher lösen, frei im Kehlkopf zum

Flottieren kommen und dadurch zu einer Wende im Krankheitsverlauf führen.

Der Grad der Einengung oberer Luftwege wird zusätzlich durch die Kontraktionsstärke der Kehlkopfmuskulatur als reaktive Antwort auf den Reiz der empfindlichen Larynxschleimhaut sowie durch das die Krankheit begleitende Larynxoedem mitbestimmt. Der Stridor ist gleichzeitig auch von der Lokalisation des Oedems abhängig. Treten die diphtherischen Veränderungen unterhalb der Stimmbänder auf, so wird keine Heiserkeit beobachtet, der Prozess kann sich nach unten hin in Richtung Trachea und Bronchien ausweiten.

Der Krupp tritt fast ausschließlich bei Kindern auf. Von den 151 von Barta und Budzinski behandelten Kindern waren 20 (13,25%) jünger als 1 Jahr, 100 (66,25%) waren im Alter zwischen 1 und 4 Jahren und 31 Kinder (20,5%) älter als 5 Jahre. Keiner der Kranken war älter als 9 Jahre.

Eine besondere Jahresverteilung der Kehlkopfdiphtherie ließ sich nicht feststellen, d.h. daß der Krupp die gleiche jährliche Häufigkeitskurve aufweist wie auch die übrigen Diphtherieformen.

Zu den differentialdiagnostisch wichtigen Krankheiten zählen (11):

die Laryngotracheobronchitis obstructiva infectiosa, die Laryngitis infolge Morbilli, Scharlach, Pertussis und Varicellen,

Fremdkörper im Larynx,

akute Kehlkopfödeme und Reizzustände, die mit einem Oedem des Larynx einhergehen (Pseudokrupp),

Druck von seiten des Oesophagus und der Schilddrüse auf Trachea und Bronchien,

Pneumonie sowie congenitaler Larynxstridor.

Als sicherste diagnostische Methode führen Barta und Budzinski die Laryngoskopie an.

73,5% aller Krupp-Patienten wurden in der Krakauer Klinik erfolgreich konservativ behandelt. Es wurde möglichst in den ersten drei Krankheitstagen eine Serumtherapie durchgeführt und gleichzeitig als unterstützende Maßnahme ein Antibiotikum appliziert. Allgemein und lokal verabreichtes Penicillin erwies sich hierbei als besonders günstig.

Die lokale Anwendung allein von Antibiotika oder auch mit Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen in Form von Aerosolen, Inhalationen oder Einträufelungen konnten wegen finanz-technischer Schwierigkeiten in Polen noch nicht zur Anwendung kommen.

In 26,5% aller Fälle, d.h. bei 40 Patienten, mußte nach den Berichten von Barta und Budzinski laryngologisch interveniert werden. Nach einer laryngoskopischen Untersuchung wurde in 6 Fällen intubiert, in 3 intubiert und tracheotomiert und in 31 Fällen tracheotomiert.

Die Letalität belief sich bei den 151 Krupppkranken insgesamt auf 7,9% (Vasile gibt 1929 noch eine Letalität bei Krupppkindern von 32% an, Kayser 1942 von 15,9% - zitiert nach 11). Von den 31 Tracheotomierten starben 35%. Erwähnenswert hierbei wäre, daß alle gestorbenen Kinder nicht geimpft worden waren. Nur eines dieser Kinder starb am ersten Tag nach dem Eingriff und eines am zweiten, beide an einer toxischen Diphtherie der Tonsillen, des Kehlkopfes, der Trachea und Bronchien. Bei den übrigen neun Fällen waren Pneumonie und plötzliches Herzversagen bei toxischer Diphtherie die Todesursache.

Es wird von den Verfassern betont, daß für den günstigen Ausgang der Krankheit bei den Tracheotomierten

eine gute Pflege, kalorien- und vitaminreiche Kost sowie prophylaktische Maßnahmen gegen die häufigste Komplikation bei Tracheotomien, die Pneumonie, von großer Bedeutung seien.

Die Bronchopneumonie ist mit 12,5% zahlenmäßig am häufigsten unter den Kruppkomplikationen vertreten. Nach den Angaben von Adamczyk trat sie bei 62 von 496 an Krupp erkrankten Patienten der Warschauer Klinik auf (8). Hauptsächlich wurde die Bronchopneumonie bei schweren Fällen von descendierender Diphtherie beobachtet. Beim sekundären Krupp waren die durch toxische Diphtheriebakterien bedingten Komplikationen in der Mehrzahl.

Selten wurden dagegen Kehlkopfveränderungen infolge der durchgeführten Intubationen verursacht, was Adamczyk auf geeignete Allgemeinbehandlung und gute Intubationstechnik zurückführt.

In 32 der beobachteten Fälle kamen sekundäre Infekte hinzu, von welchen besonders Masern und Keuchhusten den Verlauf des Krupp negativ beeinflussten.

9. M e h r f a c h e D i p h t h e r i e e r k r a n - k u n g e n

Dem Beispiel von Barta und Szarejko folgend, soll hier zunächst die Begriffsbestimmung der mehrfachen Diphtherieerkrankungen gegeben werden. Es soll hierbei zwischen einer wiederkehrenden und wiederholten Diphtherieerkrankung unterschieden werden (12).

Von der ersteren spricht man, wenn klinische Symptome einer Diphtherie noch während der Genesungszeit eines Diphtheriepatienten wieder auftreten. Mit der zweiten Form haben wir es in Fällen zu tun, bei denen nach

völliger Heilung erneut eine Diphtherie diagnostiziert wird.

Beide Formen werden unter dem Sammelbegriff "mehrfache" Diphtherieerkrankungen zusammengefaßt. Als Ursache für beide kommt eine veränderte Immunitätslage des Organismus infrage. Welche Faktoren jedoch diesem Geschehen zugrunde liegen, ist ungewiß. Einerseits könnte es sich hierbei um im Hinblick auf Diphtherie-Immunität konstitutionell minderwertige Organismen handeln, die nur in geringem Maße die Fähigkeit besitzen, Antikörper zu bilden, so daß eine erneute Erkrankung möglich wird, sobald die Infektion den verhältnismäßig geringen Gewebewiderstand überwunden hat. Da die mehrfachen Diphtherieerkrankungen familiär gehäuft beobachtet worden sind (Zoelch, Feldman), vertreten einige Autoren, u.a. de Rudder die Ansicht, daß die Fähigkeit, Antikörper in ausreichendem Umfang zu bilden, erblich sei. Andererseits ließe sich die schwach ausgebildete Abwehrkraft mit der Theorie über die "Summation unterschwelliger Infektionen" erklären (12).

Beide Theorien können sich gut ergänzen und zur Klärung der Entstehungsweise der physiologischen Immunität beitragen. Im Falle der wiederkehrenden Diphtherie führt Schick noch ein anderes causal entscheidendes Moment hinzu (zitiert nach 12). Da besonders häufig am dritten und vierten Krankheitstag eine wiederkehrende Diphtherieerkrankung beobachtet wurde, nahm Schick an, es handle sich dabei um den Zeitpunkt, zu dem die dem Organismus zugeführten Antitoxine (durch Injektion) gerade verbraucht worden sind, der Körper aber noch keine eigenen Antikörper wegen der gerade überstandenen Krankheit im Überschuß aktiv herstellen konnte und infolgedessen dem Eindringen neuer Diphtheriebakterien seitens des Körpers kein Widerstand entgegengestellt werden könne.

Die Diphtherie-Immunität, die mit der Höhe des Antitoxins im Blut angezeigt ist, steht also in Abhängigkeit zu vielen anderen Faktoren des Abwehrsystems, welche jedoch noch weitgehend unbekannt sind. Fehlt einer oder mehrere dieser Faktoren, so erkrankt unter entsprechenden Umständen ein Kind an Diphtherie. Hinterläßt die Krankheit im Blut und Gewebe des Organismus keine genügende Anzahl an Antikörpern, so besteht die Möglichkeit einer wiederholten Erkrankung.

Bei den von Barta und Szarejko beobachteten 3 062 Diphtheriekindern im Zeitraum von 1952 bis 1956 erkrankten 184 erneut an Diphtherie (6,01%). Die Häufigkeit der Reinfektion steht nicht in direkter Abhängigkeit zu dem Ausmaß der Diphtherieepidemie, wie sie auch unabhängig ist von der Zeit, zu der der Patient in vorangegangener Erkrankung mit Serum behandelt worden ist. Am häufigsten erkrankten wiederholt an Diphtherie Kinder im zweiten und sechsten Lebensjahr (43,5%), im gleichen Alter werden auch die höchsten Prozentsätze an toxischer Diphtherie registriert, sowie auch schwere Komplikationen von seiten des Kreislaufes, Paralysen und die meisten Todesfälle.

Der Verlauf der Krankheit im Wiederholungsfalle ist meist leicht bis mittleicht, nur 34 von 184 Patienten hatten einen schweren Verlauf. Die Letalität übertraf nur um wenig den Prozentsatz der allgemeinen Diphtheriele탈ität. Er betrug 3,8%. Der Abstand zweier aufeinanderfolgender Diphtherieerkrankungen betrug meist nur wenige Monate (die meisten erkrankten nach 6 Wochen bis 1 Jahr). Von den 184 Kindern, die mehr als ein Mal an Diphtherie erkrankten, waren nur 28 gegen Diphtherie geimpft, wobei zum größten Teil die Impfung nicht zu Ende geführt worden ist. Diese Tatsache würde dafür sprechen, daß die Vorgänge im Immunitäts-geschehen hier im Vordergrund stehen und somit auch das Problem der Kinderimpfung auch bei schon überstandener Diphtherie an Bedeutung gewinnt.

10. Die Pathomorphose der Diphtherie in den letzten Jahren

Die klinischen Formen der Diphtherie, deren Anteil an der Diphtherieleletalität recht verschieden ist, sind in der letzten Zeit wichtigen Veränderungen unterworfen. Früher häufige Diphtherieformen werden seltener, dagegen treten andere, vorher rare, heute immer häufiger auf. Die Pathomorphose betrifft aber nicht nur die jeweiligen Diphtherieformen und die damit zusammenhängende Letalität, sondern auch die Morbidität und Todesrate der jeweiligen Altersgruppen, die Häufigkeit der toxischen Diphtherie und ihre Lokalisation und viele andere wichtige Probleme (10b).

Die aktuelle Analyse der genannten Erscheinungen hat in gleichzeitiger Anlehnung an klinische Erfahrungen eine große Bedeutung für die Erkennung und Heilung der Diphtherie. In den Jahren 1952-55 verfolgte Barta den Verlauf der Diphtherie an 2 301 Kranken der Krakauer Klinik. Die Anzahl der erkrankten Kinder wuchs von 350 im Jahre 1952 auf 798 im Jahre 1955. In den folgenden Jahren nahm jedoch die Zahl der Erkrankungen wieder ab. Die Letalität betrug zu der Zeit im Durchschnitt 3,7% (85 Todesfälle auf 2 301 behandelte Kinder), wobei sich 1953 die mittlere jährliche Sterblichkeit auf 5,5%, 1954 auf 2,3% und 1956 nur noch auf 1,7% belief.

Zum Vergleich nennt Barta Zahlen für das Jahr 1945 aus Posen, wo die mittlere jährliche Sterblichkeit noch 19,8% betrug (Skalmowski, zitiert nach 10b) und für die Zeit von 1950-52 aus Danzig, wo die prozentuale Sterblichkeitsquote noch 7,7% lautete (Kazakiewicz, zitiert nach 10b). Am häufigsten starben Kinder der Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren (5,29% aller Todesfälle), an zweiter Stelle werden die Säuglinge genannt (5%). Nach früheren Angaben jedoch belief sich die

T a f e l X

Die Diphtherieerkrankungen in Polen in den Jahren
1955, 1960 und 1961 nach Altersgruppen

Alter in Jahren	1955			1960			1961		
	Zahl der Fälle	%	Morbidität pro 100 000 E.	Zahl der Fälle	%	Morbidität pro 100 000 E.	Zahl der Fälle	%	Morbidität pro 100 000 E.
0 - 2	11 517	32,2	534	1 545	24,4	69,6	1 097	23,9	49,4
3 - 6	13 003	36,4	485	2 179	34,4	74,1	1 565	34,1	53,2
7 - 14	6 633	18,6	200	1 824	28,8	38,7	1 354	29,5	28,7
> 14	4 590	12,8	24	778	12,4	3,9	569	12,5	2,8
Insgesamt	35 743	100	137	6 326	100	21,2	4 585	100	15,3

(nach Gałęzka, Olakowski "Immunisierung der Schul-
kinder gegen Diphtherie" S.431, Taf.I)

Säuglingssterblichkeit in Lodz 1946-51 noch auf 11%. Die Altersgruppe von 9-15 Jahren wies die niedrigsten Letalitätsziffern auf (2%). In den letzten Jahren unterlag diese Verteilung der Altersgruppen bei der Diphtherieleletalität weiteren Änderungen. Die letzte der erwähnten Altersgruppen nimmt zahlenmäßig immer größeren Anteil an der Gesamtzahl der Erkrankungen und Sterbefälle. 1961 belief sich der prozentuale Anteil der Altersgruppen von 7-14 Jahren auf 29% der Gesamtmorbidität (20) (Siehe Tafel X).

Barta weist gleichzeitig darauf hin, daß die Letalität der geimpften Kinder viermal geringer war als die der nichtgeimpften. Die Einführung regelmäßiger und ordnungsgemäß durchgeführter Impfungen könnte also die Zahl der Todesfälle um ein Vielfaches herabsetzen.

Die oben genannten Wandlungen in dem Befall der einzelnen Altersgruppen von der Diphtherie könnten ursächlich mit der Pathomorphose der klinischen Formen dieser Krankheit eng verknüpft sein.

Die in der Zeit 1952-55 häufigste Form der Diphtherie ist die Pharynxdiphtherie (mit 82,8%), dagegen tritt die Larynxdiphtherie verhältnismäßig selten auf (6,5%) und weist dafür eine etwas höhere Sterblichkeitsrate auf (7,9%). 1945 beteiligte sich aber der Krupp noch mit 30% an der Gesamtzahl der Diphtherieerkrankungen, mit einer Letalität von 26,4% (Skalmowski, zitiert nach 10b). 1946-53 waren noch 11,2% der Diphtheriekranken vom Krupp befallen und starben zu 12,3% (10b). Es handelt sich also beim Krupp offensichtlich um eine rückläufige Tendenz zugunsten der Diphtheria pharyngis, deren schwerste Form z.Zt. die descendierende Pharynxdiphtherie ist.

11. Bekämpfung der Diphtherie

Der Erfolg im Kampfe gegen die Diphtherie wird von vielen Faktoren mitbestimmt. Von grundlegender Bedeutung ist zunächst die richtige Diagnosestellung und wirksame Bekämpfung der Krankheit selbst, dann aber auch die Prophylaxe, in deren Aufgabenbereich die Erfassung und Isolierung der Keimträger gehört, sowie möglichst umfassende Durchführung aktiver Impfungen bei der Bevölkerung.

a) Diagnosestellung

Bei der Erkennung der Diphtherie ist man sehr häufig gezwungen, sich allein auf das klinische Bild zu stützen, was eine genaue Halsuntersuchung bei allen Erkrankungen voraussetzt, auch bei Diphtherieverdächtigen, mehrmals in kurzen Abständen, da die Diphtherie im Anfangsstadium oft das Bild einer Angina (follicularis oder lacunaris) bietet. Besonders atypisch wird das Bild bei vorheriger Impfung gegen Diphtherie oder bei Verabreichung hoher Antibiotikadosen aufgrund eines Anginaverdacht. Größere diagnostische Schwierigkeiten ergeben sich bei Halsentzündungen mit Bildung von Scheinmembranen, z.B. bei einer Streptokokkeninfektion. In solchen Fällen sprechen plötzliche Erkrankung und hohe Temperaturen gegen eine Diphtherie (mit Ausnahmen!). Auch eine Tonsillektomie kann zur Ursache einer Pseudomembranbildung werden (10d). Besonders wichtig ist die Erkennung der malignen Diphtherie. Die hierbei auftretende entzündliche Rachenschwellung wird oft als beginnender Mumps gedeutet. Die Änderungen an der Tonsillenschleimhaut werden oft als ein Zeichen eines Tonsillenabszesses angesehen, der jedoch im Gegensatz zur toxischen Diphtherie meist einseitig beginnt.

Bei schweren Diphtherieformen mit lokalen Blutungen im Bereiche der membranösen Veränderungen kann die nachfolgende schmutzig grau-grüne Verfärbung dieser Membranen zur Verwechslung mit nekrotischen Veränderungen bei Schar-

lach, Agranulocytose und Leukämie führen (10d). Diagnostisch weiterhelfen kann in solchen Fällen eine Blutuntersuchung. Mononucleosis infectiosa und Angina Plant-Vincenti stellen weitere differentialdiagnostische Schwierigkeiten dar.

In solchen, klinisch nicht eindeutig festzustellenden Fällen ist ein Erregernachweis, der auch die Indikation für Isolierung und Anzeigepflicht ist, unumgänglich.

Ausgeführt wird der Erregernachweis mittels eines Rachen-, Wund-, etc.-Abstriches (bei Kleinkindern begleitet von einem Nasenabstrich), der an der Peripherie der Veränderungen gemacht werden soll, da im Zentrum die Bakterien, in Fibrinmassen eingebettet, oft mehr oder weniger zerstört und phagocytiert sind. Die direkte bakterioskopische Untersuchung fällt nur in wenigen Fällen positiv aus, negative Ergebnisse führten daher früher oft zu Fehldiagnosen. Das entnommene Material wird deshalb in dem größten Teil der Fälle auf einen Löffler-Nährboden, der mit Tellursalzen versetzt wird, ausgesät, wobei einerseits ein schnelles Wachstum, zum anderen gute Differenzierungsmöglichkeiten des kurzen Intermediusstammes dem Hoffmannschen Bakterium gegenüber gegeben sind (Kikuth-Grumbach). Die nach dieser Methode ausgelegten Kulturen fielen zu ca. 70-80% nach 24 Stunden positiv aus (Lipinski, Kleinschmidt - zitiert nach 10d).

Barta gibt in seiner Arbeit nur in 46,2% aller Fälle (von 2 301 Kranken mit klinisch gesicherter Diphtheriediagnose) eine bakteriell gesicherte Diagnose an. Die erfolgreiche Aussaat ermöglicht aber nur dann eine Diagnosestellung, wenn die gezüchteten Stämme ein typisches morphologisches Bild beim Mikroskopieren ergeben. Oft ist eine Differenzierung zwischen echten Diphtherieerregern und Pseudodiphtherie-Bakterien auch mit Hilfe der metachromatischen Polkörperchen unmöglich, da diese in 6% bei echten Diphtheriebakterien fehlen können (Piasecka, Zeyland - zitiert nach 10d). Da die vielen anderen Eigenschaften des Coryne-

bacterium diphtheriae ebenfalls nur unsichere differentialdiagnostische Merkmale abgeben, bleibt als letztes Kriterium nur noch die biochemische Reaktionsweise dieser Bakterien (fermentative Zersetzung von Glucose und Maltose, wobei Saccharose, Lactose und Mannitol aber nicht angegriffen werden) sowie ihre Virulenzeigenschaften (Toxigenität) übrig.

Zur Beurteilung der Toxizität der Diphtheriebakterien dient die Plattenmethode nach Ouchterlony-Elek (1948-49), die auf der Präcipitation zwischen dem Diphtherietoxin und Antitoxin im Gel beruht.

Die Brauchbarkeit dieser Methode wurde von Seydel, Walecki und Wiśniewska 1954 an 98 Stämmen untersucht und mit der Methode nach Roemer verglichen (42). Die Ergebnisse des Vergleiches stimmten in 94,7% überein.

103 Stämme (61 vom Typ gravis, 42 vom Typ mitis), von Rekonvaleszenten und gesunden Keimträgern gewonnen, wurden nach der Plattenmethode auf Häufigkeit der toxischen und nichttoxischen Stämme im Rahmen der beiden Typen untersucht. Auf 61 Gravisstämme fanden sich 56 toxische und 5 nichttoxische, auf 42 Stämme vom Typ mitis dagegen 19 toxische und 23 nichttoxische Stämme. Bei der Untersuchung der Nährbodenkomponenten der Platten von Ouchterlony-Elek fand Seydel und Mitarbeiter, daß die Art des angewandten Peptons eine wichtige Rolle spielt. Die besten Resultate in bezug auf Konstanz der Werte ergab das Pepton Protease Difco, welches mit Hartley-Bouillon abgewandelt werden kann. Bei dem zum Versuch angewandten Serum sollte der Titer des Diphtherie-Antitoxins 500-700 AE/ml betragen.

Zur frühen Diagnose der Diphtheriekrankheit kann man sich auch der Agglutinationsmethode bedienen, wobei die erhaltenen Agglutinine streng spezifisch für den jeweiligen serologischen Typ des Corynebacterium diphtheriae sein sollen (Deljagina - zitiert nach 46). Die Methode beruht

auf dem relativ frühen Auftreten von Agglutininen im Serum der an Diphtherie erkrankten Patienten. Sie wurde auf ihre Verwendbarkeit von Walecki und Grzywa-Kraszewska an Sera von 82 Diphtheriekindern, ferner an 91 Sera von an anderen Erkrankungen leidenden Patienten und an Sera von 19 Diphtheriebazillenträgern sowie 105 gesunden Personen geprüft. Aus fünf Standardtypen nach Robinson und Peeney wurden als Antigene die Suspensionen nach der Deljagina-Methode hergestellt (24 Stunden auf einem festen, aus 4 Teilen Pferdeserum und 1 Teil Martin-Bouillon bestehenden Nährboden v.pH 7,6 gezüchtete, abgeschwemmte, abgetötete und mit 0,2% Formalin konservierte Bakterien). Im Gegensatz jedoch zur Deljagina, die in 93,4% aller Krankenfälle die Anwesenheit von Agglutininen im Serum gefunden hatte, gelang dies Walecki und Grzywa-Kraszewska nur zu 61% der Fälle. Der praktische Wert des Testes wird auch durch die Tatsache herabgesetzt, daß die Agglutinine auch im Serum von Patienten, die an anderen Krankheiten leiden, bei Diphtheriebazillenträgern sowie bei Gesunden auftreten. Besonders bei der Mononucleose fällt 40% der Ergebnisse positiv aus.

Bei den getesteten Diphtheriefällen zeigten sich in den ersten Krankheitstagen hohe Agglutinintiter (1:740), die später aber rasch sanken. Dazu waren sie leicht durch homologe und heterologe Serotypen von dem Corynebacterium diphtheriae, ja sogar von Pseudodiphtheriebazillen zu absorbieren. Diese Eigenschaften ließen ihre Identität mit den von Neil beschriebenen gruppenspezifischen Agglutininen vermuten. Entgegen den Ergebnissen von Deljagina kamen daher die Verfasser zu der Ansicht, daß die Agglutinationsreaktion sich nicht für spezifische Diagnostik zur frühen Erkennung der Diphtherie verwenden ließe.

In der letzten Zeit werden Versuche gemacht, auf biochemischem Wege das Problem der Diphtheriediagnostik zu lösen. So stellte man chemische Blutveränderungen fest, die die Störung im Kohlehydratstoffwechsel der Diphtheriekranken begleiten. Filipowicz und Mitarbeiter beobachteten

eine Erhöhung des Pyrolsäuretiters im Blut diphtheriekranker Kinder in Abhängigkeit vom Schweregrad der Krankheit. Ingolt-Bilska und Mitarbeiter führten zu der Methode nach Friedmann-Hangen zur Bestimmung des Pyrolsäuregehaltes im Blut die Stabilisation des Blutes mit Soda-Fluorid hinzu, wodurch die Bestimmung auch nach mehreren Tagen nach der Blutabnahme erfolgen kann (26). Im Serum der Diphtheriekranken wurde ein um 146% erhöhter Gehalt an Pyrolsäure im Vergleich zu den gesunden Kindern festgestellt; um 81% im Vergleich zu den nichtdiphtherischen Anginen. Eine Abhängigkeit zwischen der Höhe des Pyrolsäuregehaltes zur Schwere der Erkrankung konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Besonders hohe Werte an Pyrolsäuregehalt wurden bei Komplikationsfällen mit anderen schweren Infektionen registriert.

b) M i t t e l z u r B e h a n d l u n g u n d P r o p h y l a x e d e r D i p h t h e r i e

c) T h e r a p i e

Eines der heute noch viel umstrittenen und bedeutungsvollsten Probleme der Diphtherie ist ihre Behandlung. Sie basiert hauptsächlich auf der Serumtherapie, obwohl der Infekt nicht nur das Resultat der Diphtherietoxin-Einwirkung sein muß.

Der zum großen Teil vorbeugende Wert des Diphtherieantitoxins ergibt sich aus dessen neutralisierender Wirkung auf die im Blut kreisenden Gifte (10b). Das schon im Gewebe gebundene Diphtherietoxin wird vom Serum nicht beeinflusst. Diese Bindung des Giftes im Organismus kann umso wirksamer verhindert werden, je früher die Serumtherapie einsetzt. Die Beziehung des Krankheitsverlaufes zu dem Krankheitstag, an welchem das Serum injiziert wurde, wird durch die Letalitätsquote in Abhängigkeit vom Therapieeinsatz verdeutlicht. (Tafel XI)

T a f e l X I
Abhängigkeit der Letalität vom Tag der Seruminjektion

Tag der Serumin- jektion	Zahl der Erkrankten	Todesfälle	%
1	258	1	0,4
2	828	17	2,0
3	470	23	4,9
4	294	25	8,5
5	185	7	3,8
6	82	-	-
7	57	4	7,0
8	38	1	3,1
9	2	-	-
10 u. später	87	7	8,0
Insgesamt	2 301	85	3,7

(nach Barta: "Die Letalität bei der Diphtherie"
Tafel III, S.16)

Das Serum wurde in Dosen von 10000 bis 30000 E je nach Schweregrad der Erkrankung, Alter und Gewicht des Patienten appliziert (10b). Allerdings wird die Spezifität der Wirkungsweise bei der Serumtherapie von vielen Verfassern, so von Bingel und Kostrzewski, angezweifelt, da ähnliche Ergebnisse auch bei Anwendung unspezifischer oder Leersera an Diphtheriekranken erzielt werden konnten.

Aufgrund eigener Erfahrungen schließt sich Barta der Meinung der Mehrheit der Autoren an, die das Serum für das erfolgreichste Heilmittel gegen die Diphtherie halten. Es bleibt jedoch die Tatsache bestehen, daß in manchen Fällen der malignen Diphtherie diese Behandlungsmethode versagt, was möglicherweise mit der Andersartigkeit des klinischen Verlaufes dieser Diphtherieform zu tun hat, deren Pathogenese bis heute noch nicht genügend geklärt ist. Erwogen wurde bei diesem Problem die Rolle des kindlichen Organismus, die Spezifität der Erreger und ihres Toxins, dessen B-Anteil die Fähigkeit besitzen soll, den "spreading factor" zu bilden (O'Meara - zitiert nach 12). Dieser Faktor wäre für die schnelle Verbreitung des Diphtherietoxins im Körper verantwortlich. Wie schon erwähnt, können auch andere Erreger von Nasen-Rachenraum-Erkrankungen als Bildner des "spreading factor" infrage kommen (Streptokokken, Staphylokokken).

In Fällen schwerer Diphtherie, die auf das Serum nicht ansprach, wurden große Hoffnungen auf die Anwendung von Antibiotika gesetzt. In den Jahren 1945-48 glaubten sogar einige polnische Autoren (Wszelaki, Handzel - zitiert nach 10b), die Diphtherie ohne zusätzliche Serumanwendung heilen zu können. Diese Ansichten änderten sich schon nach einigen Jahren. So wurde 1957 von Rybicka der Einfluß des Penicillins auf die Toxinbildung des *Corynebacterium diphtheriae* vom Stamm PW8

untersucht (39b) und festgestellt, daß größere Penicillinkonzentrationen auf der Unterlage eines Kaseinhydrolysates baktericid, kleinere Mengen bakteriostatisch wirken, während bei noch kleineren Dosen dieses Antibiotikums (0,075-0,037 E/ml), entsprechend 1/4-1/8 der bakteriostatischen Dosis, die Kolonien sich entwickeln können und nur eine Änderung der Zellmorphologie und des Wachstums aufweisen. Gleichzeitig treten Veränderungen im Stoffwechsel der Bakterien auf, was in erhöhter Toxizität des beobachteten Stammes zum Ausdruck kommt. Der Toxinspiegel erhöhte sich, trotz kleinerer Anzahl von Kolonien im Vergleich zur Anzahl derer, die ohne Antibiotikazusatz auf dem Nährboden gewachsen waren, auf das Doppelte. Die Erhöhung des Toxingehaltes im Nährboden erfolgte aber nur im Beisein bestimmter Penicillinkonzentrationen, auch nach mehreren Passagen; bei Aussaat auf einen antibiotikafreien Nährboden wuchs eine normale Kultur mit geringerem Toxingehalt. Rybicka folgerte daraus, daß die erhöhte Toxizität eine Modifikation darstelle, die eng an die Züchtungsbedingungen gebunden, also keine anhaltende erworbene Eigenschaft sei. Gleichzeitig macht die Verfasserin auf den für die Therapie wichtigen Widerspruch aufmerksam, daß die Corynebakterien zwar penicillinempfindlich seien, jedoch bei Diphtherie-Erkrankungen oft kein Therapieerfolg durch Penicillinanwendung zu merken sei infolge der verschiedenen Wirkungsweise dieses Mittels in vitro und in vivo.

Möglicherweise waren die verschiedenen Therapie-Ergebnisse bei der Behandlung der Diphtherie mit Penicillin auf die Eigenschaft des Bakteriums zurückzuführen, in bestimmten Konzentrationen dieses Antibiotikums größere Toxinmengen zu bilden (bei 1/4-1/8 der bakteriostatischen Dosis, d.h. bei Penicillinkonzentrationen von weniger als 0,075-0,037 E/ml).

Einige Jahre später prüften Kunicka und Ruszczyk sowohl frisch isdierte als auch Laboratoriumsstämme des *Corynebacterium diphtheriae* auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (32). Die Stämme, die von mit Penicillin behandelten Kranken isdiert worden waren, zeigten eine steigende Resistenz gegen Penicillin, die meisten Laboratoriumsstämme dagegen wuchsen nur in Penicillinkonzentrationen von 0,02 bis 0,31 E/ml. Diphtheriebakterien, die in konstant niedrigen Penicillinkonzentrationen gezüchtet wurden, entwickelten nur zu einem geringen Grade eine Resistenz (bis zu 2,5 E/ml Penicillin), die jedoch nicht dauerhaft war - die Stämme kehrten nach 5 Monaten Kontaktlosigkeit mit dem Antibiotikum zu ihrer anfänglichen Empfindlichkeit zurück.

Jerzmanowski und Ubysz-Jerzmanowska beobachteten bei ihren Versuchen (29), daß die Corynebakterien durch Penicillin und Amomycin mutiert werden können im Sinne einer atypischen Zwergkolonie, die veränderte serologische sowie biochemische und toxische Eigenschaften zeigten. Die Verfasser neigen dazu, diese infolge einer Degeneration der pathogenen Stämme entstandenen Bakterien in die Gruppe der Diphtheroide einzureihen. Andere unter dem Einfluß von Penicillin gewonnene Abarten erinnerten an die "rauen Formen" anderer Bakteriengattungen. Von den verschiedenen anderen, in hoher Konzentration angewandten Antibiotika (Streptomycin, Chloromycetin und Terramycin) hatte allein Streptomycin noch einen Einfluß auf das Diphtheriebakterium in ähnlicher Weise wie Penicillin.

Die Ergebnisse von Jerzmanowski und Mitarbeitern decken sich in etwa mit den Beobachtungen von Porębska und Zemburowa (37). Die von den letzteren untersuchten *Corynebacterium*stämme (121 vom Typ *gravis* und 34 vom Typ *mitis*) zeigten sich gegen alle angewandten Antibiotika (Penicillin, Dihydrostreptomycin, Terramycin,

Amomycin, Chloromycetin) empfindlich. Die Empfindlichkeit dem Penicillin, Dihydrostreptomycin und Terramycin gegenüber (bakteriostatische Dosis 0,01 - 0,45 mcg/ml; 0,18 - 3,0 mcg/ml und 0,18 - 1,5 mcg/ml) erwies sich jedoch größer als dem Amomycin und Chloromycetin gegenüber (0,37 - 3 mcg/ml). Die stärkste bakteriostatische Wirkung zeigte das Penicillin.

Die Stämme des Mitis-Types sind gegen Penicillin und Dihydrostreptomycin empfindlicher als die Stämme des Typ gravis. Bei den restlichen Antibiotika stellte man keine Empfindlichkeitsunterschiede beider Stämme fest. Mit Barta übereinstimmend stellten jedoch Porębska und Zemburowa fest, daß das therapeutisch angewandte Penicillin keine grundlegenden Änderungen in der Empfindlichkeit des *Corynebacterium diphtheriae* gegen dieses Antibiotikum hervorruft, nur in einem von zehn beobachteten Fällen wurde eine geringe Resistenzentwicklung des Erregers festgestellt.

Barta empfiehlt die Anwendung des Penicillins bei der Diphtheriebehandlung im Hinblick auf die günstige Beeinflussung der die Diphtheriebakterien begleitenden Strepto- und Staphylokokken, wobei es zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt eingesetzt werden sollte (10b).

β) Prophylaxe

Bei der Vorbeugung sowie Bekämpfung der Diphtherie müssen zwei Wege beschritten werden: einmal muß die Ausbreitung der Krankheit verhindert, zum zweiten jedem Einzelnen ein individueller Schutz geboten werden.

Im ersteren Falle ist eine rechtzeitige Isolierung der Kranken und Bakterienträger notwendig. Die weite Verbreitung des Bakterienträgertums als auch immer häufiger auftretende atypische Diphtherieformen erschweren diese Aufgabe erheblich. Eine Erfassung von

Keimträgern beschränkt sich daher hauptsächlich auf die Erkrankten und deren unmittelbare Umgebung. In der Zeit zwischen den beiden letzten Weltkriegen konnten aus organisatorischen Gründen die Diphtheriefälle nur unvollständig unter epidemiologischen Gesichtspunkten registriert werden; die hohen Behandlungskosten in Krankenhäusern und zahlreiche Privatpraxen ermöglichten nur einem Teil der an Diphtherie Erkrankten eine Aufnahme im Krankenhaus (K.).

Nach dem zweiten Weltkrieg wurde eine Zwangshospitalisierung bei Diphtherie eingeführt und die lokalen Gesundheitsämter mit der Isolierung der Diphtheriepatienten im Krankenhaus, der Kontaktpersonen im Hause des Erkrankten sowie mit Desinfektionsmaßnahmen innerhalb des Krankheitsherdes beauftragt. Bis 1950 waren 50% aller registrierten Diphtheriekranken hospitalisiert, 1955 über 85% und seit 1956 über 90%.

Kostrzewski zweifelt jedoch daran, daß diese Maßnahmen entscheidend die epidemiologische Situation in Polen beeinflussten, obwohl sie bei der Liquidation der einzelnen Krankheitsherde von großer Bedeutung waren.

Der erleichterte Zugang zum Arzt sowie eine ständige epidemiologische Betreuung zeigten dagegen einen engen Zusammenhang mit dem Letalitätsabfall. 1955 betrug die Sterblichkeitsrate an Diphtherie in Polen, bezogen auf die einwandfrei diagnostizierten Fälle, in den Städten 1,8%, auf dem Lande 4,2%, 1956 in den Städten 1,5%, auf dem Lande 3,8%. Aus den Krankenanalysen konnte festgestellt werden, daß Landkinder zu einem späteren Zeitpunkt der Krankheit in ärztliche Behandlung kamen als Stadtkinder.

Kostrzewski macht in diesem Zusammenhang auf die auffallenden Unterschiede in der Sterblichkeit innerhalb mancher Wojewodschaften aufmerksam, so z.B. auf die Letalitätsziffern der Wojewodschaft Lublin, die sich

in den Städten auf 0,2%, auf dem Lande dagegen auf 7,1% beliefen. In der Wojewodschaft Grünberg (Zielona Góra) wurde in den Städten eine Letalität von 1,2%, auf dem Lande von 7,9%, in der Wojewodschaft Danzig entsprechend 2,8% und 12% gemeldet. Die so deutlichen Unterschiede in der Sterblichkeit könnten der Meinung des Verfassers nach auf eine unzureichende epidemiologische Betreuung, auf das Therapie-Niveau in kleinen Krankenhäusern, wie auch auf Fehler in der Diagnosestellung sowie Registrierungs-Ungenauigkeiten zurückzuführen sein.

Eine wichtige prophylaktische Maßnahme bei der Diphtheriebekämpfung von gleichzeitig epidemiologischer Bedeutung wurde mit der Einführung der passiven und aktiven Impfung gewonnen. Kassur, Adamczyk, Rusinowa und Wołodko haben es sich 1963 zur Aufgabe gemacht, den Wert der Schutzimpfungen quantitativ und qualitativ durch einen Vergleich des Diphtherieverlaufes bei geimpften und nichtgeimpften Patienten zu prüfen (30). Dabei ergab sich, daß seit sieben Jahren eine Abnahme der Diphtheriefälle in Polen zu verzeichnen war. Die Anzahl der Fälle pro 100 000 Einwohner fiel von 16,3 im Jahre 1954 auf 1,5 im Jahre 1961. Von 1956 bis 1961 wurden 950 Diphtheriekranken in die Krankenhäuser aufgenommen, von 825 Patienten im Alter bis zu 14 Jahren waren 243 gegen Diphtherie geimpft, 443 nicht geimpft, in 139 Fällen war die Impfung ungewiß. Nach den von den Verfassern erzielten Ergebnissen konnte eindeutig der Einfluß der Impfungen auf das klinische Bild, den Verlauf und Ausgang der Krankheit festgestellt werden.

In der Gruppe der Geimpften wurden in 2,4% aller Fälle Membranen beobachtet, die über die Tonsillen hinausgingen, deutliche Vergrößerung der Lymphknoten in 3,7% und beträchtliche oder mäßige Oedeme des perinodalen Gewebes in 2,5% der Fälle. In der Gruppe der Nichtge-

impften lauten diese Zahlen: 15,5%, 12% und 10,9%. Das gehäufte Auftreten von Membranen bei Nichtgeimpften den Geimpften gegenüber ist statistisch gesichert ($\chi^2 = 27,18$, $P = 0,001$). Die Angina diphtherica verlief bei den Kindern, die geimpft wurden, milde in 79,7%, gemäßigt in 17,9% und schwer in 2,4% aller Fälle. Bei der nichtgeimpften Kindergruppe betrugen diese Zahlen: 60,9%, 21,4% und 17,7%.

Bei den geimpften Patienten war bei 64% der Verlauf der Krankheit milde, gemäßigt bei 26,7% und schwer bei 9,3%; bei der anderen Gruppe beliefen sich diese Zahlen entsprechend auf 42,5%, 32,9% und 24,6%. Das Zusammentreffen des milden Verlaufes bei geimpften Patienten und des schweren Verlaufes bei nichtgeimpften ist besonders deutlich und läßt sich statistisch bestätigen ($\chi^2 = 25,07$, $P = 0,001$).

Auch traten die Komplikationen bei den Nichtgeimpften häufiger als bei Geimpften auf. Myocardschäden wurden bei 11,5% der geimpften und bei 20,5% der nichtgeimpften Patienten beobachtet, Nierenschäden bei 8,2% der Geimpften und 21,4% der Nichtgeimpften, Pneumonie bei 10% der ersteren und 18% der letzteren, postdiphtherische Lähmungen bei 2,3% der geimpften und 6,8% der nichtgeimpften Kinder.

Die offensichtlich positiven Ergebnisse einer wirksamen Schutzimpfung stehen zunächst im Widerspruch zu den immer noch relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsziffern. Polen gehörte bis vor wenigen Jahren mit einigen anderen, wie Japan, die Türkei und Griechenland, zu den wenigen Ländern, die seit dem zweiten Weltkrieg keinen konstanten Abfall der Diphtherieerkrankungen aufzuweisen hatten, obwohl mit den Schutzimpfungen in Polen schon 1930 begonnen worden ist, zunächst in Warschau, Lodz und Wilno, dann sich langsam ausbreitend auch in anderen Landesteilen. Der Initiator und Organisator der Impfungen war L.Hirszfeld (K).



Abb. 14 DIE ARTEN DER DIPHtherIE SCHUTZIMPFUNGEN
IN EUROPA

(Grenzen 1937)

- 1 Freiwillig
- 2 Zeitweilige obligatorische Impfung auf behördliche Anordnung bei Gefahr
- 3 Obligatorische Impfung der Kinder
- 4 Keine Angaben
- 5 Jahr der Gesetzgebung bzw. Beginn der Impfungen
- 6 Beginn obligatorischer Impfungen in bestimmten Berufen
- 7 In der Wehrmacht

Schon 1936 wurde eine Gesetzgebung zur obligatorischen Impfung der Kinder in Polen erlassen (siehe Abb.14). In den Jahren 1930-37 wurden insgesamt ca. 1 883 000 Kinder geimpft, hauptsächlich im Schulalter. Am besten von den Impfungen erfaßt war die Stadt Warschau und die Wojewodschaft Lodz. Angewandt wurde ein kombinierter Diphtherie-Scharlach-Impfstoff und das Diphtherie-Anatoxin (Hirszfeld - zitiert nach K.). Zur Zeit der deutschen Besatzung wurden keine Impfungen gegen Diphtherie durchgeführt, unmittelbar nach dem zweiten Weltkrieg nur in geringem Umfang, verglichen mit den Vorkriegsjahren. In den Jahren 1946-49 sind nach den Angaben des Gesundheitsministeriums jährlich 170 000 - 500 000 Kinder geimpft worden, 1950-54 stieg die Zahl der Geimpften auf 1 500 000 pro Jahr. Bis 1954 wurden die Impfungen jedoch unsystematisch und mit wenig Erfolg durchgeführt, meist begnügte man sich auch mit einer einmaligen Injektion.

1954 leitete das polnische Gesundheitsministerium die Organisation von Massenimpfungen im ganzen Lande ein. Die Impfpflicht betraf alle Kinder im Alter von 4 Monaten bis zum 7. Lebensjahr. Eine Impfung vor dem vierten Lebensmonat wird mit Rücksicht auf die Krankheitsgefährdung bei noch mangelnder Fähigkeit zur Antikörperbildung des Neugeborenen allgemein nicht empfohlen. Einen relativen Schutz vor der Erkrankung des Säuglings an Diphtherie bieten bis dahin die von der Mutter auf das Kind übertragenen Abwehrkörper.

Nähere Untersuchungen über dieses Problem führte u.a. Hałasa durch (23). Ausgehend von der Annahme, daß der Diphtherie-Antitoxinspiegel im Nabelschnurblut annähernd dem des Neugeborenen gleicht, prüfte der Verfasser 100 Nabelschnurblutentnahmen von Wöchnerinnen des Stettiner Krankenhauses auf die Höhe des Antitoxintiters. Es ergab sich dabei, daß 31% der Neugeborenen einen zur Diphtherieabwehr ungenügenden Antitoxingehalt aufwiesen.

Die meisten Kinder sollten daher, der Ansicht von Hałasa nach, schon nach einigen Lebenswochen geimpft werden, zumal bekannt sei, daß nach den ersten zehn Tagen nach der Geburt ein Abfall des Antitoxintiters auf die Hälfte erfolgt.

Zu ähnlichen Ergebnissen, aber etwas abgewandelten Schlußfolgerungen kamen 1962 Wilkoszewski, Mikiewicz und Zalewska (50). In ihrer Arbeit bestimmten sie den Diphtherie-Antitoxingehalt im Blut der Mutter und im Blut der Säuglinge aus der Warschauer Umgebung und verglichen ihre Ergebnisse mit denen einer ähnlichen Arbeit aus der Gegend von Lodz. Bei den Warschauer Müttern fand sich dabei ein höherer Antitoxinspiegel gegen Diphtherie als bei denen von Lodz (83,9% und 49,5%). In Warschau wurde das Antitoxin häufiger von der Mutter auf das Kind übertragen (93% und 68%). Die Ursachen hierfür konnten jedoch von den Verfassern nicht geklärt werden (angenommen wird Ungenauigkeit bei den Angaben über Diphtherie-Schutzimpfungen und Diphtherieerkrankungen der Mutter, sowie über Lebensverhältnisse und biologische Veränderungen des Organismus).

Bei 65% der Neugeborenen in Warschau war die Antitoxinmenge im Nabelschnurblut die gleiche, bei 20% höher als im Blut der Mutter, bei 14,7% kleiner oder nicht nachweisbar. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der Lodzger Gegend.

Bei 50% der Mütter und Neugeborenen in Warschau stellte man nur einen geringen Antitoxinspiegel ($< 0,04$ AE/ml) fest oder er fehlte überhaupt (53 auf 106 Mütter, dabei 11 ohne Antitoxin, 52 Neugeborene auf 106, dabei 17 ohne Antitoxin). Bei $1/5$ aller Mütter mit Antitoxin im Blut fand man in der Muttermilch nur in kleinen Mengen Diphtherie-Antitoxin (immer $< 0,06$, meist $\leq 0,02$ AE/ml), außerdem fiel die Anzahl der Mütter mit Antitoxin in der Nahrung rasch ab. In 6-7 Tagen nach der Geburt

verringerte sich die Zahl dieser Mütter auf 7 von 18. Die kleine Zahl der Mütter mit Antitoxin in der Muttermilch und dessen schneller Verlust sowie die geringe Antitoxinmenge in der Milch veranlassen zu der Annahme, daß auf dem Wege über die Muttermilch die Neugeborenen keinen besonderen Diphtherieschutz erwerben.

Die weiteren Beobachtungen sowie die Tatsache der ungenügenden Immunität des Säuglings in den ersten Lebensmonaten führten Wilkoszewski und Mitarbeiter zu der Überlegung, ob bei den Schwangeren nicht Schutzimpfungen durchgeführt werden sollten. Der Meinung der Verfasser nach gehörten die Impfungen von Schwangeren zur parenteralen Prophylaxe des Neugeborenen und Säuglings und erhöhten gleichzeitig die potentielle und humorale Immunität der Frau. Das Übertragen der humoralen Immunität auf dem Wege über die Placenta und eventuell über die Muttermilch könne einen wichtigen Faktor zum Schutze des Säuglings vor der Infektion bedeuten. Jedoch spricht sich Wilkoszewski entschieden gegen eine Impfung der Kinder vor dem Ablauf der ersten drei Lebensmonate aus (48a). Aufgrund seiner Untersuchungen über die Ergebnisse der Diphtherieimpfungen bei Säuglingen im ersten Lebensjahresquartal stellte der Verfasser fest, daß nach erster Injektion von Antitoxin bei 43 Säuglingen nur 5 begannen, ein Antitoxin zu bilden und zwar nur die, bei denen die Injektion im dritten Lebensmonat erfolgte (5 auf 15). Nur vier Säuglinge konnte das gebildete Antitoxin vor einer Erkrankung bewahren. Nach der zweiten Injektion erfolgte die Antitoxin-Produktion bei 15 von 35 Untersuchten und zwar in höheren Mengen (Hundertstel und Zehntel J.A./ml) und das auch bei Säuglingen im ersten Lebensmonat. Unter 30 einen Monat nach der dritten Injektion untersuchten Säuglingen besaßen 25 größere Antitoxinmengen, nur 5 unter 0,03 J.A./ml, also in einer vor Erkrankung nicht schützenden Menge.

Die Antitoxinmenge im Serum geimpfter Kinder nimmt im Laufe der Monate ab und wird bei Kindern, die eine Grundimpfung im ersten Lebensjahresquartal durchgemacht haben, schließlich unzureichend für die Abwehr einer Diphtherieinfektion. Der Verfasser folgert daher aus seinen Beobachtungen, daß Säuglinge im ersten Lebensjahresquartal nach einer Impfung unfähig sind, eine Immunität zu erwerben. Die Anwesenheit von Antitoxin, welches via Placenta übertragen worden ist, verhindert in großem Maße die aktive Immunisierung dieser Säuglinge. Es wäre also eine Impfung der Kinder im zweiten Quartal des ersten Lebensjahres angezeigt, zumal sie bis dahin sowieso noch von der Mutter her Antikörper besitzen, die sie vor einer Erkrankung eventuell schützen könnten. Auch die Einführung des Dreiantigenimpfstoffes (Anatoxin von Diphtherie und Tetanus, Antigen von Keuchhusten) in diesem Lebensalter lehnt der Autor ab, da dieser die Immunitätsfähigkeit des Säuglings nicht erhöht (48b). Dagegen wies Wilkoszewski, zusammen mit Łabuz, Blaszyńska und Ostrowska nach, daß Säuglinge im zweiten Lebensquartal schon nach der ersten Impfung die Fähigkeit besitzen, Antitoxin im gleichen Umfang (8 auf 20 Fälle) wie Kinder im zweiten Lebenshalbjahr (7 auf 18) zu bilden. Bei der Mehrzahl der im zweiten Quartal dreifach geimpften Säuglinge besteht schon ein gut funktionierender Mechanismus zur Antitoxinproduktion, die am 15. Tag nach der dritten Impfung eine Höhe von 0,25 bis 2,14 AE/ml erreicht. Bei Kindern im zweiten Lebenshalbjahr bis zweiten Lebensjahr tritt jedoch ein ergiebigerer Anstieg auf. Die zweite Injektion von Anatoxin sollte nach Ablauf von 4-6 Wochen nach der ersten erfolgen, die dritte Injektion dann nicht vor Ablauf von 6 Monaten nach der zweiten. Die Notwendigkeit einer dreimaligen Impfung ist durch die Schwierigkeit sich zu immunisieren bei manchen Säuglingen bedingt. Der mit der angewandten Impfdosis erreichte Antitoxinspiegel von 0,01 - 0,14 AE/ml scheint den Verfassern jedoch relativ niedrig zu sein, obwohl er vor

T a f e l X I I
Impfungen gegen Diphtherie in Polen in den Jahren 1955-1961

Jahr	insgesamt immunisiert	Geimpfte Kinder			Auffrischungs- dosis
		I Injektion	II Injektion	III Injektion	
1955	1 578 127	1 440 040	1 347 530	1 217 004	361 123
1956	1 323 235	1 565 590	1 214 452	1 017 484	305 751
1957	1 082 618	1 073 923	792 388	675 533	407 085
1958	1 124 309	1 066 622	824 762	460 154	664 155
1959	1 195 902	1 014 593	771 745	600 441	595 461
1960	1 753 609	1 404 029	1 131 022	953 826	799 783
1961	1 709 943	1 116 187	962 817	904 298	805 645

(nach Kostrzewski: "Infektionskrankheiten in Polen und ihre Bekämpfung" S.115, T.IX)

einer Erkrankung schützen könne. Daher wird eine Erhöhung der Dosis bei der dritten Impfung vorgeschlagen.

Die dreimalige Impfung wurde mit einer Instruktion des Gesundheitsministeriums Nr.50/54 vom 25.10.1954 zur Grundimmunsierung erklärt, wobei das Intervall zwischen der ersten und der zweiten Injektion 4-6 Wochen, zwischen der zweiten und der dritten Injektion 5-7 Monate betragen sollte. Alle 3-4 Jahre wäre die Injektion einer Auffrischungsdosis indiziert. Anfangs wurde ausschließlich das an Aluminiumhydroxyd adsorbierte Diphtherie-Anatoxin in einer Stärke von 30-60 Flockungseinheiten/ml angewandt. 1958 wurde die dreifache kombinierte Impfung mit Diphtherie-Anatoxin, Tetanusanatoxin und Pertressisvakzine (mit 20-30 Lf Diphtherietoxoid/ml) eingeführt. Geimpft wurden damit Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr. Ältere Kinder erhielten ein Diphtherie-Tetanus-Anatoxin in Form eines Adsorbat-Impfstoffes (K.)

Von 1955 bis 1961 führte man bei insgesamt 9 767 700 Kindern eine vollständige Impfung durch (siehe Tafel XII), die Anzahl der tatsächlich geimpften Kinder war jedoch sicherlich höher, da die nur zweimalig geimpften auch einen gewissen Grad an Immunität erworben hatten (K.)

Der Instruktion gemäß führte man die Impfungen hauptsächlich bei Kindern der Altersgruppe bis zu 7 Jahren durch. Angesichts jedoch der Tatsache, daß bei allgemeiner Abnahme der Zahl von Erkrankungs- und Todesfällen bei der Diphtherie in dem letzten Jahrzehnt der Prozentsatz an älteren Kindern unter den Erkrankten zunahm (42% der Erkrankten waren 1961 nach Gałazka und Olakowski über 7 Jahre alt), begann man seit 1960 immer häufiger auch bei Schulkindern Impfungen durchzuführen. Hierbei beschäftigt die beiden Autoren Gałazka und Olakowski die Frage der Dosierung von Diph-

T a f e l XIII

Diphtherieerkrankungen in Polen 1960 - 1964 nach Altersgruppen

Alter in Jahren	1960			1961			1962			1963			1964		
	Zahl der Erkrank.	%	Morbidität pro 100 000	Zahl der Erkrank.	%	Morbidität pro 100 000	Zahl der Erkrank.	%	Morbidität pro 100 000	Zahl der Erkrank.	%	Morbidität pro 100 000	Zahl der Erkrank.	%	Morbidität pro 100 000
0 - 2	1545	24,4	77,0	1097	23,9	54,6	637	20,8	31,3	333	21,4	17,5	104	14,2	5,8
3 - 6	2179	34,4	76,1	1565	34,1	54,6	984	32,2	33,7	445	28,6	15,9	200	27,3	7,1
7 - 14	1824	28,8	35,5	1354	29,5	26,3	975	31,8	18,7	518	33,3	9,7	279	38,1	5,1
> 15	778	12,4	3,9	569	12,5	2,9	468	15,2	2,3	260	16,7	1,3	149	20,4	0,7
Insges.	6326	100,0	21,2	4585	100,0	15,4	3064	100,0	10,2	1556	100,0	5,1	732	100,0	2,4

(nach Gałazka, Olakowski, Adamus: "Immunisierung von Schulkindern gegen Diphtherie und Tetanus" S.17, T.I.)

therietoxoid, da bei älteren Kindern die Gefahr einer starken postvakzinalen Reaktion besonders häufig gegeben ist (20).

Die Verfasser immunisierten daher Kinder im Alter von 7-14 Jahren mit zwei an $\text{Al}(\text{OH})_3$ gebundenen und mit Tetanustoxoid vermischten Vakzinen. Die Diphtherietoxoidmengen betrugen einmal 20 und einmal 2 Lf/ml Impfstoff. Der Impfstoff mit höherer Toxoiddosis sicherte sowohl bei der Grundimpfung wie auch bei der Auffrischungsimpfung eine gute Immunitätslage bei den Schulkindern, verursachte aber stärkere postvakzinale Reaktionen als die weniger Diphtherietoxoid enthaltende Vakzine, die zwar eine gute immunogene Wirksamkeit bei der Auffrischungsimpfung zeigte, sich jedoch bei der Grundimpfung als unzureichend erwies. Alle schon früher einmal gegen Diphtherie geimpften Kinder (insgesamt waren es 1961 nur 30% in Polen) reagierten besonders stark auf beide angewandten Vakzinen. Die Verfasser empfehlen daher bei der Auffrischungsdosis eine Menge von etwa 5-10 Lf Diphtherietoxoid.

Die hohe Beteiligung der Altersgruppe über 7 bis 15 Jahren an den Diphtherie-Erkrankungen nimmt in der letzten Zeit immer weiter zu (Tafel XIII).

Zudem ergaben die letzten Untersuchungen von Gałazka, Olakowski und Adamus, daß Landkinder nur zu einem geringen Teil z.Zt. der Schulaufnahme geimpft werden und die vorhandenen Unterlagen über die Impfkationen dabei ungenau sind. Auch der Immunitätsgrad von Nichtgeimpften, an der Höhe des Antikörpertiters gemessen, ist auf dem Lande unzureichend (siehe Tafel XIV).

In Anbetracht dieser Tatsachen wäre der Ausbruch einer neuen Diphtherie-Epidemie durchaus möglich. Die Verfasser empfehlen daher eine gesteigerte Impfkation auf dem Lande bei Schulanfängern sowie Auffrischungsimpfungen bei älteren Kindern (20).

T a f e l XIV

Antikörpertiter bei nicht vorher gegen Diphtherie geimpften Schulkindern

Gruppe	Ort und Jahr der Untersuchung	Zahl der untersuchten Kinder	Zahl der Kinder mit folgendem Antikörpertitern (AE/ml)						Durchschnittl. Antikörpertiter (AE/ml)
			<0,005	0,005 - 0,009	0,01 - 0,09	0,1 - 0,9	1,0 - 10,0	>10,0	
A	Strzegowo Wojewodsch. Warschau 1956	93 (100)	-	33 (35,5)	2 (2,2)	39 (41,8)	17 (18,3)	2 (2,2)	0,17
B	Wołomin Wojewodsch. Warschau 1962	93 (100)	16 (17,2)	17 (18,4)	26 (27,9)	22 (23,6)	12 (12,9)	-	0,05
C	Dylewo und Dąbrówka Woj. Warschau 1964	53 (100)	7 (13,2)	-	15 (28,3)	24 (45,3)	7 (13,2)	-	0,11
D	Dzieńmorowice Wojewodsch. Breslau 1964	127 (100)	48 (37,8)	21 (16,5)	29 (22,8)	26 (20,5)	3 (2,4)	-	0,005

(nach Gałazka, Olakowski, Adamus: "Immunisierung von Schulkindern gegen Diphtherie und Tetanus" S.21, T.III)

Fleck und Kunicka empfehlen sogar eine kombinierte Immunisierung der Kinder mit Bakteriensuspension und Anatoxin (17). Epidemiologische Betrachtungen ergaben nämlich, daß einerseits Diphtherieinfektionen trotz Vakzination mit Anatoxin möglich sind, andererseits ungeimpfte Personen Träger virulenter Diphtheriebakterien sein können, ohne zu erkranken. Diese Beobachtungen sprechen für eine neben der antitoxischen vorhandenen antibakteriellen Immunität. Zur Klärung dieser Frage wurden Versuche an Meerschweinchen durchgeführt. Sie ergaben, daß

1. die mit Aufschwemmungen abgetöteter Diphtheriebakterien verschiedener serologischer Typen vakzinierten Tiere zu 91,6% an einer experimentellen Diphtherieinfektion zugrunde gingen, unabhängig davon, ob die Infektion mit einem serologisch gleichen oder verschiedenen Stamm erfolgt,
2. nur mit Antitoxin vorbehandelte Tiere die Infektion zu 70,9% aller Fälle überstanden,
3. Tiere aber, die eine kombinierte Immunisierung (Bakteriensuspension und Antitoxin) erhielten, in 93,3% überlebten, unabhängig vom Serotyp des benutzten Stammes.

Demnach erwies sich zwar eine antibakterielle Immunisierung allein als ungenügend, kombiniert jedoch mit Antitoxin verlieh sie den infizierten Tieren einen signifikant stärkeren Schutz als die Gabe von Antitoxin allein. Über die Art des Zusammenwirkens beider Immunisierungsarten konnte von dem Verfasser noch nichts ausgesagt werden. Die Typenspezifität der antibakteriellen Antikörper ließ sich in vitro nicht eindeutig nachweisen, obwohl der typenspezifische Agglutinintiter im Blut erkrankter Meerschweinchen deutlich erhöht war.

Kwapiński, der sich mit der Antigenstruktur des Corynebacteriums beschäftigte, stellte jedenfalls fest, daß bestimmte von ihm gewonnene Saccharidfraktionen sowie

eine Proteidfraktion der Diphtheriebakterien mit den im Diphtherietoxin enthaltenen Substanzen serologisch verwandt sind (33). Dieser Umstand erscheint dem Verfasser im allgemeinen wichtig und im Zusammenhang damit charakteristisch zu sein, daß gerade diese Fraktionen sich zur Immunisierung von Meerschweinchen gegen lebende Diphtheriebakterien am besten eigneten. Die Feststellung der immunisierenden Eigenschaft der genannten Fraktionen der Diphtheriebakterien führten ihn zu dem Schluß, daß eine Immunisierung von Tieren gegen die Diphtherie mit den entsprechenden chemischen Zellfraktionen der Diphtheriebakterien möglich und daß die immunisierende Wirkung des beim Menschen angewandten Diphtherietoxoids z.T. durch die im Toxoid anwesenden, aus den Zell-Leibern der Bakterien stammenden Substanzen bedingt sei.

In die gleiche Richtung weisen die von Iskierko gewonnenen Ergebnisse über die Eiweißfraktionen des Diphtherieanatoxins (27). Der Verfasser isolierte aus gereinigtem und konzentriertem Diphtherietoxoid drei Eiweißfraktionen und eine Fraktion mit Glycopolypeptid-Eigenschaften. Die erste und zweite Fraktion konnten an $\text{Al}(\text{OH})_3$ adsorbiert werden. Die erste Fraktion wurde als das spezifische Protein des Diphtherietoxoids identifiziert und enthielt die für das gereinigte Toxin und Diphtherietoxoid spezifischen Aminosäuren. Die dritte und vierte Fraktion konnten nicht an $\text{Al}(\text{OH})_3$ adsorbiert werden. Die dritte Fraktion war wahrscheinlich ein Produkt bakterieller Zellsynthese oder Zellzerfalls, ihr Gehalt an Aminosäuren und Zucker ließ den Verfasser vermuten, daß sie von der Bakterienzellwand stammt (sie enthielt Diaminopimelin- und Glutaminsäuren sowie Lysine und Alanine, von Polysacchariden enthielt sie Glucosamin, Galactose, Arabinose, Mannose). Es scheint Iskierko daher wahrscheinlich, daß das zur Schutzimpfung benutzte Diphtherietoxoid nicht nur für das Toxoid spezifische Proteine enthält. Diese Tatsache würde auch die relativ

guten Ergebnisse erklären, die Fleck und Kunicka bei der kombinierten aktiven Impfung mit einer von ihnen hergestellten Vakzine (Anabac = Anatoxin + Suspension abgetöteter Bakterien des toxinbildenden Stammes Nr.24 als Repräsentant des am häufigsten vertretenen Serotyps) erzielten (17). Die Injektionen bei 2 Erwachsenen und 39 Kindern erfolgten dreimal im Abstand von zwei Wochen. Sie wurden bis auf zwei Ausnahmen, in denen Fieber und schmerzhafte Oedeme an der Injektionsstelle auftraten, gut vertragen. Die Blutkontrolle 30 Tage nach der dritten Injektion ergab eine deutliche Erhöhung nicht nur des Antitoxintiters und des spezifischen Anti-24-Titers, sondern auch vier weitere Agglutininintiter.

Die Einführung einer kombinierten Impfung wäre also aufgrund der bisher gemachten Beobachtungen und durchaus positiven Ergebnisse von Fleck und Kunicka, der Meinung vieler polnischer Autoren nach, zu befürworten.

Bei den prophylaktischen Impfungen nehmen die Kinder mit allergischen Erkrankungen eine Sonderstelle ein. In der Literatur der letzten Jahre wird die Notwendigkeit, allergische Kinder ebenfalls mit Schutzvakzination zu erfassen, immer häufiger betont. Die Infektionskrankheiten solcher Kinder zeigen nämlich einen recht schweren Verlauf, zudem werden das Antitetanus- und Antidiphtherieserum von ihnen sehr schlecht vertragen (48c). Die postvakzinale Reaktion tritt dagegen nur selten auf, so z.B. beobachteten Wilkoszewski und Berek-Pyzikowa unter 416 gegen Diphtherie geimpften Kindern einer Allergiefürsorge nur 5 mit einem Asthmaanfall (1,2%). Eine allergische Erkrankung stellt also noch keine Kontraindikation für die Durchführung einer Impfung dar, doch sollten die Ärzte bei bekannten allergischen Leiden des Kindes oder eines der Familienmitglieder dieses Kindes alle Vorsichtsmaßnahmen bei der Durchführung der Impfung treffen. Die Impfung soll-

Zur Impfstoffherstellung bedient man sich des auf verschiedenen Nährböden gewonnenen Toxins. Dabei ergaben die Untersuchungen von Rybicka, daß die auf einem halbsynthetischen Nährboden gezüchteten Anatoxine keinesfalls weniger aktiv waren als solche, die auf dem bis dahin üblichen Lingood-Nährboden entstanden sind (39a). Den Hauptbestandteil der ersteren bildet das Kaseinhydrolysat. Das darauf gewonnene Anatoxin wies ausgeprägte Antigeneigenschaften auf. Die mit einer Dosis dieses Stoffes immunisierten Meerschweinchen (2 ml = 34 Lf) widerstanden der Wirkung von 23 DLM Diphtherietoxin, während die mit 5 ml immunisierten Tiere die Applikation von 46 DLM dieses Giftstoffes überstanden, ohne irgendwelche Krankheitssymptome zu zeigen. Dabei rief die gleiche Menge Antigen, in höherer Konzentration verabreicht, einen höheren Antikörperspiegel hervor.

Die Wirksamkeit der Impfstoffe wird nach mehreren Methoden geprüft.

Zur schnellen Bestimmung der Antigeneigenschaften des vorbereiteten Anatoxins wurden normalerweise die Prüfungen in vitro durchgeführt (nach Ramon: Ausflockung durch die Bindung des Antitoxins mit den Antigenen). Aufgrund vorhergehender Untersuchungen konnte Sporyńska jedoch zu dem Ergebnis gelangen, daß Meerschweinchen, die schon einmal zur Bestimmung der Anatoxinimmunität benutzt worden waren, ein gutes Objekt zur schnellen Beurteilung der Vakzineeeigenschaften von Anatoxin auf biologischem Wege darstellen (44). Ein deutlicher Anstieg der Zahl von spezifischen Antikörpern nach der Injektion der neuen Anatoxinserie zeigt, daß das Präparat einen spezifischen immunologischen Faktor enthält (immunologische Antwort auf wiederholte Zufuhr der Antigendosis). Die beschriebene Methode ist für die Herstellung des Diphtherieanatokins und seine Beurteilung von großem Interesse (44).

Von Vorteil ist hierbei die Möglichkeit einer schnelleren Orientierung über die immunogenen Eigenschaften des Präparates sowie - in finanzieller Hinsicht - die Möglichkeit, Tiere zu benutzen, die normalerweise nach einmaligem Experiment vernichtet werden mußten.

In Zusammenarbeit mit Rybicka versuchte die Verfasserin auch festzustellen, ob weiße Mäuse für die Prüfung immunogener Fähigkeiten von Diphtherieprophylaktika geeignet sind (41). Es zeigte sich, daß weiße Mäuse keine natürlichen Antikörper gegen Diphtherietoxin besitzen und daß sie auf eine Injektion von Diphtherietoxoid mit Antikörperbildung reagieren. Diese Reaktion ist nur schwach bei einer zweimaligen Immunisierung mit einem monovalenten, nichtadsorbierten Toxoid, dagegen stellte sich ein hoher Antitoxintiter ein nach Immunisierung mit Diphtherietoxoid, das an eine mineralische Trägersubstanz adsorbiert oder mit einer bakteriellen Vakzine (Pertussis) kombiniert war.

Vergleichende Untersuchungen mit demselben Diphtherietoxoid an weißen Mäusen und Meerschweinchen zeigten aber, daß das von ersteren gebildete Antitoxin einen niedrigeren Titer hatte als das von Meerschweinchen gebildete. Man kann jedoch die weißen Mäuse zu Versuchen über die immunogenen Eigenschaften des Diphtherieanatoxins verwenden, und zwar bei adsorbiertem wie auch mit bakteriellen Impfstoff kombinierten Anatoxin.

Da 1959 die polnischen Produktionsstätten vor die Aufgabe gestellt wurden, einen Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoff ohne Mineralträger herzustellen, ergab sich daher das Problem der quantitativen Zusammensetzung einzelner Wirkstoffe im Präparat sowie der Prüfungsmethoden. Im Hinblick auf die Diphtheriekomponente zeigten vergleichende Versuche, daß zwei Injektionen von je 2,5 Lf Diphtherieanatoxin das beste Immunisierungsschema ergaben (45).

Die Immunität wurde durch Prüfung des Antitoxintiters bestimmt sowie durch die Zahl überlebender Versuchstiere, die mit einer geeigneten Dosis Diphtherietoxin infiziert worden sind. Hierbei zeigte sich, daß die immunologische Reaktion der Meerschweinchen im Frühjahr und Winter von der im Sommer und Herbst verschiedenen war.

Die immunisierende Fähigkeit des Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoffes wurde auch von Gałazka, Kikuz und Abgarowicz nachgeprüft anhand dreier polnischer kombinierter Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Vakzinen, von denen eine nicht den Anforderungen der staatlichen Kontrolle entsprach (19). Als Standardvakzine diente die kombinierte "Glaxo", die die gleiche Zusammensetzung wie die geprüften Vakzinen hat.

Die antigenen Fähigkeiten der Diphtheriekomponente wurden an Meerschweinchen auf Vorhandensein von flüssigem Diphtherie-Toxoid geprüft, wie es von WHO empfohlen wird, ferner wurde der INH-Test durchgeführt und der Diphtherie-Antikörperspiegel bei den geimpften Tieren festgestellt.

Der Tierversuch ergab, daß die immunisierende Fähigkeit der Diphtheriekomponente der ersten beiden geprüften Vakzinen der Diphtheriekomponente der "Glaxo" gleichkam. Sie war jedoch schwächer bei der dritten Vakzine, die von der staatlichen Kontrolle nicht zugelassen war. Die Untersuchungen des Antikörpertiters bei geimpften Kindern zeigten, daß die Impfung mit den geprüften Vakzinen eine Grundimmunität gegen Diphtherie sicherte.

Bei der Prüfung der Haltbarkeit des flüssigen polnischen Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoffes zeigte sich, daß zwei - drei Jahre lang gelagerte Präparate keine Abnahme der Wirksamkeit der Diphtheriekomponente aufwiesen (45).

Wojciak, Wolska wiesen jedoch Veränderungen am Adsorbens eines kombinierten Diphtherie-Tetanus-Impfstoffes nach, die durch Lagerung bedingt waren (52a). Die Verfasser untersuchten drei Serien von einer polnischen Diphtherie-Tetanus-Vakzine, die an Aluminium-Hydroxyd-gel adsorbiert war und lange Zeit bei 4-10°C gelagert wurde. Geprüft wurde die Adsorption von Kongorot (geht verloren), das elektronenoptische Bild (Veränderung der Oberfläche), röntgenographische und chemische Analysen, pH-Werte. Das Adsorbens zeigte morphologische und strukturelle Veränderungen, die bei Lagerung bei 10°C rascher fortschritten. Während der ersten Zeit der Beobachtungen wurden Bestandteile des Aluminium-hydroxyds und kristalline Formen gefunden. In allen drei geprüften Serien wurden auch basische Aluminium-salze festgestellt. Die Ergebnisse der Kongorot- sowie röntgenographischen und elektronenoptischen Methode zeigten, daß mit der Zeit eine Schrumpfung der Adsorbensteilchen und eine Veränderung der aktiv adsorbier-ten Substanzen stattfindet.

III. A l l g e m e i n e B e u r t e i l u n g der epidemiologischen Situation in Polen (mit gleichzeitiger Zusammenfassung)

In den Jahren 1919-1937 glich die epidemiologische Diphtheriesituation in Polen der in ganz Europa. Die Morbidität in Polen war im Vergleich zu anderen europäischen Ländern mittelhoch. Man konnte jedoch durch Impfkationen der Diphtherie im Lande nicht Herr werden, da zu wenig Kinder immunisiert worden waren.

Einzig in Warschau (mit 130 875 Geimpften am Ende des Jahres 1934) und in der Wojewodschaft Lodz (mit 271 745 geimpften Kindern im Jahre 1936) konnte man eine Beeinflussung der Diphtherieausbreitung erwarten. Die Morbiditätsziffer fiel aber in der Wojewodschaft Lodz

Die Diphtherie in Polen in den Jahren 1950-1964

Jahr	Erkrankungs- zahl	Zahl der Todesfälle	Morbidity pro 100 000	Mortality pro 100 000	Letality in %
1950	24 184	2 047	97	8,2	8,5
1951	36 396	3 143	145	12,3	8,6
1952	40 654	2 602	162	10,0	6,4
1953	34 007	1 599	133	6,0	4,7
1954	43 976	1 958	163	7,4	4,5
1955	37 751	1 804	137	6,5	4,8
1956	23 053	1 057	83	3,8	4,6
1957	15 861	823	56	2,9	5,2
1958	11 090	497	38	1,7	4,5
1959	10 175	491	35	1,7	4,7
1960	6 356	295	21	1,0	4,6
1961	4 593	205	15	0,7	4,4
1962	3 069	158	10	0,5	5,1
1963	1 558	81	5	0,26	5,1
1964	732				

(nach Gałazka, Abgarowicz: "Einige Bemerkungen über die epidemiologische Situation in Polen in den Jahren 1960-62" S.192, Tab.I)

schon vor Beginn der Impfkation ab und schien von dieser unabhängig. In Warschau dagegen erfolgte, nach einer kurzen Besserung, in den Jahren 1934-36 ein deutlicher Anstieg der Diphtherieerkrankungen. Unmittelbar nach dem zweiten Weltkrieg fiel die Anzahl der Erkrankungen ab, jedoch begann 1949 die seit 30 Jahren größte Diphtherie-Epidemie in Polen, zu einer Zeit also, in der die Diphtheriemorbidität auf der ganzen Welt zu sinken begann.

In den Jahren 1951-59 besaß Polen die höchste Mortalität und Letalität in der Welt, trotz deutlichen Rückganges der Erkrankungen und Todesfälle schon seit dem Jahre 1955.

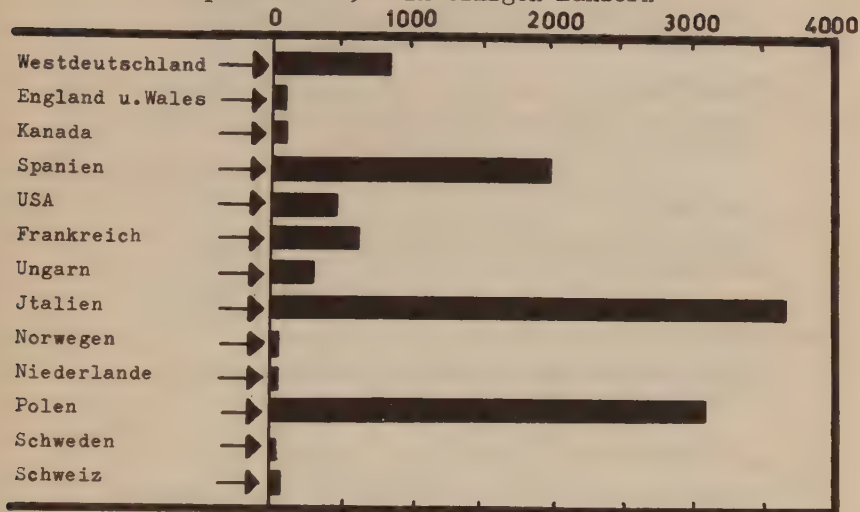
Ursächlich spielten bei dem Epidemieausbruch mehrere Faktoren eine Rolle (K.): die Industrialisierung des Landes und die damit verbundene große Massenverschiebung vom Land in die Stadt, Gruppierung der Kinder in besonders anfälligem Alter in Kinderkrippen und Kindergärten, größere Ansammlungen von Kindern im Rahmen organisierter Ferienlager, aber auch der durch den letzten Krieg bedingte Wohnungsmangel und deutliche Bevölkerungszunahme. (Beweis für die Bedeutung dieses letzten Faktors im Zusammenhang mit der Epidemie ist die besonders hohe Morbiditätsquote in Landteilen mit grossen Geburtenzahlen.) Nicht zuletzt trug zur schnellen Ausbreitung der Diphtherie auch der Mangel an frühzeitigen, gut durchorganisierten Schutzimpfungen bei.

Seit 1956 begann sich die epidemiologische Situation der Diphtherie in Polen merklich zu bessern (siehe Tafel XV), was viele polnische Autoren dem günstigen Einfluß der Impfkationen zuschreiben.

Trotz des ständigen Rückganges der Diphtherieerkrankungen gehört Polen weiterhin zu den Ländern mit einer verhältnismäßig hohen Morbiditätsrate (siehe Abb. 15).

Abb.15

Die Diphtherie 1962 in einigen Ländern



(nach WHO Chronicle Vol.18, Nr.2 (1964), S.62, Fig.2)

Insbesondere die Wojewodschaften Kielce, Breslau und die Stadt Krakau wiesen eine im Vergleich zur mittleren Erkrankungshäufigkeit des ganzen Landes vielfach höhere Zahl auf (18). Einer gesteigerten Aufmerksamkeit bedürfen die Dorfgemeinden, in denen die Erkrankungszahlen langsamer zurückgehen als in den Städten.

Da die Diphtherie z.Zt. besonders häufig die Kinder im Schulalter betrifft (30% aller Erkrankungen) vertreten mit Kozłowski auch mehrere andere polnische Verfasser die Meinung, es müsse beim Eintritt der Kinder in die Schule eine vollwertige Impfung durchgeführt werden, die alle Kinder bis zum 15. Lebensjahr erfassen sollte.

Unter Berücksichtigung dieser epidemiologisch besonders wichtigen Gesichtspunkte stellt die Bekämpfung der Diphtherie in Polen eine Aufgabe dar, die in nächster Zeit gelöst werden könnte und zur Beherrschung dieser Krankheit in Polen führen würde.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

I. Übersichten und Zusammenfassungen

1. E. FRIEDBERGER
"Diphtherieepidemien der letzten Jahre, das
Heilserum und die Schutzimpfung"
Berlin 1931
2. A. GOTTSTEIN
"Die Epidemiologie. Grundbegriffe und Er-
gebnisse"
Leipzig,
Wien 1937
3. A. GRUMBACH, w. KIKUTH
"Die Infektionskrankheiten des Menschen und
ihre Erreger" B.I S.674-717
Stuttgart 1958
4. H. KANTNER
"Weltseuchen-Atlas" v.E.Rodenwald und J.Jusatz
Kapitel über die Diphtherie in B.II und III
Hamburg 1952
5. J. KOSTRZEWSKI
"Die Infektionskrankheiten in Polen und ihre
Bekämpfung in den Jahren 1919-1962"
Diphtherie S.96-115
Warschau 1964
6. J. STRÖDER, H. NIGGEMEYER
"Handbuch der Kinderheilkunde" v.H.Opitz
und F.Schmidt
Diphtherie B.V, S.325-367
Heidelberg 1963
7. G. WILDFÜHR
"Medizinische Mikrobiologie, Immunologie
und Epidemiologie" B.I
Leipzig 1959-61

II. Einzelarbeiten

8. J. ADAMCZYK
"Der Einfluß von Komplikationen und Sekundär-
erkrankungen auf den klinischen Verlauf des
Krupp"
Przegl.Epidem.XIII, S.149-157 1959

9. G. BAGDASARIAN, D. HULANICKA, H. KLECZKOWSKA,
T. KŁOPOTOWSKI, A. WIATEROWA
"Untersuchungen über den Stoffwechsel des
Diphtheriebakteriums:
I. Die Atmung in Anwesenheit von verschiedenen
Substraten
II. Die Wirkung von Cyaniden auf die Atmung"
Med.Dosw.Mikrobiol.XI, S.85-102 1959
10. K. BARTA
a) "Die Bakteriämie bei der Diphtherie"
Przegl.Lek.XII, Nr.8 1956
b) "Die Letalität bei der Diphtherie"
Pol.Tygod.Lek.XII, Nr.42 1957
c) "Die Paralyse bei der Diphtherie"
Pediat.Pol.I, S.39-48 1957
d) "Beurteilung der bakteriologischen Unter-
suchungen bei der Diphtherie-Diagnose"
Wiadom.Lek.X, S.583-588 1957
e) "Die Saisonabhängigkeit der Diphtherie"
Przegl.Lek.XIV, Nr.12 1958
11. K. BARTA, R. BUDZINSKI
"Die Diphtherie des Larynx"
Pediat.Pol.VIII, S.905-913 1957
12. K. BARTA, M. SZAREJKO
"Die wiederholten Diphtherieerkrankungen"
Przegl.Lek.XIV, Nr.9 1958
13. R. BIEDRZYCKA
"Ein Fall von Diphtherie mit seltenen
Komplikationen"
Przegl.Epidem.XIII, S.259-262 1959
14. J. BINCER, H. KOZAKIEWICZ
"Über die Bakteriämie bei der Diphtherie"
Med.Dośw.Mikrobiol.IX, S.237-243 1957
15. L. FLECK, H. DUROS-KAWECKA, C. STANKIEWICZ
"Serotypes of C.Diphtheriae and their distri-
bution during a prolonged Diphtheria epidemic
in Poland"
Tex.Rep.Biol.Med.XV, S.861-867 1957
16. L. FLECK, W. KOZAK
"Zur Rolle der Phagen bei Variationen des
Serotyps von C. diphtheriae"
Tex.Rep.Biol.Med.XVI, S.59-67 1958

17. L. FLECK, A. KUNICKA
 "Die Bedeutung der antibakteriellen Immunität bei der Diphtherie"
 Tex.Rep.Biol.Med.XV, S.850 1957

18. A. GAYAZKA, A. ABGAROWICZ
 "Einige Bemerkungen über die epidemiologische Situation der Diphtherie in Polen in den Jahren 1960-62"
 Pediat.Pol.XXXIX, S.191-199 1964

19. A. GAYAZKA, T. KUKIZ, A. ABGAROWICZ
 "Versuche zur Bestimmung der immunisierenden Fähigkeit der Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Vakzine"
 Przegl.Epidem.XV, S.163-178 1961

20. A. GAYAZKA, T. OLAKOWSKI
 "Immunisierung von Schulkindern gegen Diphtherie"
 Przegl.Epidem.XVI, S.431-442 1962

21. J. GELBER, H. KUNSTMANN, S. SWIERCZEWSKI
 "Die Abhängigkeit des klinischen Diphtherieverlaufes bei Kindern vom Typ des Corynebakteriums"
 Pediat.Pol.XXX, S.102-106 1955

22. A. GRZYWA, W. HEJWARSKA
 "Serologische Klassifikation der Diphtheriebakterien in Anlehnung an die Standardtypen Robinson und Peeney"
 Med.Dośw.Mikrobiol.X, S.205-211 1958

23. J. HAYASA
 "Die Höhe des Diphtherieantitoxinspiegels im Nabelschnurblut"
 P.A.M.II, S.185-193 1956

24. J. HORODKO, B. MIKIEWICZ, K. NAIMSKI, K. ZAKRZEWSKI
 "Der Einfluß von K^+ - und Na^+ -Ionen auf die Produktion von Diphtherietoxin"
 Acta Mikrobiol.Pol.X, S.141-146 1961

25. D. HULANICKA
 a) "Glycolytische Enzyme der Diphtheriebakterien"
 Med.Dosw.Mikrobiol.XIV, S.123-128 1962
 b) "Pentosecyklus beim C.diphtheriae"
 Acta Bioch.Pol.VII, S.449 1960

26. T. INGOTT-BILSKA, A. KOZMINSKA, K. PIĄTKOWSKA
"Pyrolysäuretitel im Blut bei der Diphtherie-Differentialdiagnostik"
Pol.Tyg.Lek.XX, S.509-511 1965
27. J. ISKIERKO
- a) "Bestimmung der Aminosäuren von immunolog. aktiven, aus gereinigtem und konzentriertem Diphtherieanatoxin gewonnenen Eiweißkörpern mit Hilfe der Papierchromatographie"
Med.Dośw.Mikrobiol.IX, S.69-73 1957
 - b) "Untersuchungen über den Verbrauch und die Synthese von Aminosäuren in Kulturfiltraten vom C.diphtheriae Stamm PW8"
Med.Dośw.Mikrobiol.XI, S.365-371 1959
 - c) "Untersuchungen über die freien und an Eiweiß gebundenen Aminosäuren der Diphtheriebakterien"
Med.Dośw.Mikrobiol.XII, S.1 1960
 - d) "Eiweißfraktionen des gereinigten und konzentrierten Diphtherieanatoxins"
Med.Dośw.Mikrobiol.XIV, S.323-329 1962
28. E. JANCZURA, J. RYBICKA, H. ZAŁESKA
"Die Diphtherietoxinproduktion auf halbsynthetischem Nährboden mit Zusatz von Kaseinhydrolysat"
Med.Dośw.Mikrobiol.VII, S.263-276 1955
29. A. JERZMANOWSKI, K. UBYSZ-JERZMANOWSKA
"Die Veränderlichkeit von C.diphtheriae unter dem Einfluß von Antibiotika"
Med.Dośw.Mikrobiol.II u.III, S.193-204 1958
S.197-202 1959
30. B. KASSUR, J. ADAMCZYK, A. RUSINOWA, T. WOŹODKO
"Der Verlauf der Diphtherie bei geimpften und nichtgeimpften Patienten"
Przegl.Epidem.XVII, S.157-168 1963
31. A. KRASZEWSKA
- a) "Invitro- und Invivo-Versuche über die Eigenschaften von Toxinen aus diphtherieähnlichen Stämmen"
Med.Dośw.Mikrobiol.XIV, S.315-322 1962
 - b) "Eigenschaften zweier in Polen isolierter diphtherieähnlicher Stämme"
Med.Dosw.Mikrobiol.XIV, S.311-313 1962

32. A. KUNICKA, K. RUSZCZYK
"Die Empfindlichkeit des C.diphtheriae gegen
Penicillin"
Med.Dośw.Mikrobiol.XIV, S.27-34 1962
33. J. KWAPINSKI
"Die Antigenstruktur des C.diphtheriae"
Acta Mikrobiol.Pol.V, S.321-351 1956
34. P. MEISŁOWA, A. RYZEWSKA, Z. SPORZYŃSKA
"Untersuchungen über die Wirksamkeit des
dreifach kombinierten Impfstoffes (Typhus-
Tetanus-Diphtherie)"
Med.Dośw.Mikrobiol.VIII, S.317-334 1956
35. J. PAWEŁKIEWICZ, K. ZODROW
"Bildung von Cobalamin beim Corynebacterium
diphtheriae"
Acta Mikrobiol.Pol.V, S.219-231 1957
36. A. PORĘBSKA, Z. PRZYBYŁKIEWICZ, K. ZEMBUROWA
"Die Gruppenzugehörigkeit der im Krakauer
Gebiet isolierten Diphtheriebakterien im
Jahre 1955"
Med.Dośw.Mikrobiol.VIII, S.3 1956
37. A. PORĘBSKA, K. ZEMBUROWA
"Die Empfindlichkeit des C.diphtheriae
auf einige Antibiotika in vitro"
Med.Dośw.Mikrobiol.VIII, S.351 1956
38. T. RODKIEWICZ, A. GAŁĄZKA
"Eine Diphtherieepidemie im Dorf Chojnik
in der Provinz Allenstein"
Przegl.Epidem.XV, S.341-354 1961
39. A. RYBICKA
a) "Anatoxinentstehung bei Meerschweinchen, die
mit einem auf halbsynthetischen Nährboden
hergestellten Anatoxin immunisiert worden
sind"
Med.Dośw.Mikrobiol.VIII, S.335-344 1956
b) "Der Einfluß von Penicillin auf die Toxin-
bildung beim C.diphtheriae"
Med.Dośw.Mikrobiol.IX, S.219-227 1957
c) "Empfindlichkeit des PW8-Stammes des C.diph-
theriae auf das aus Hühnereiweiß gewonnene
Lysozym"
Med.Dośw.Mikrobiol.XV, S.113-124 1963

40. J. RYBICKA, Z. KUDELSKI
"Über die antihaemolytischen Eigenschaften des
Diphtherietoxins und Anatoxins"
Med.Dośw.Mikrobiol.XIII 1961
41. J. RYBICKA, Z. SPORZYNSKA
"Prüfung der Wirksamkeit von Diphtherietoxoid
an weißen Mäusen"
Med.Dośw.Mikrobiol.XVI, S.3-12 1964
42. J. SEYDEL, H. WALECKI, Z. WISNIEWSKA
"Die Brauchbarkeit der Plattenmethode bei der
Toxizitätsbestimmung von Diphtheriebakterien"
Przegl.Epidem.VII, S.171-178 1954
43. W. SIENNICKI
"Das C.diphtheriae in Ozaena-Fällen"
Med.Dośw.Mikrobiol.VII, S.255-262 1955
44. Z. SPORZYNSKA
"Die immunologische Antwort der Tiere auf die
Antigen-Auffrischungsdosis als Grundlage zur
orientierenden Beurteilung des frisch herge-
stellten Diphtherieanatoxins"
Med.Dośw.Mikrobiol.XII, S.3 1960
45. Z. SPORZYNSKA, E. SZULKIN, Z. KUDELSKI
"Laboratoriumsuntersuchungen der immunogenen
Eigenschaften des flüssigen polnischen Diph-
therie-Tetanus-Pertussis-Impfstoffes"
Med.Dośw.Mikrobiol.XV, S.189-198 1963
46. H. WALECKI, A. GRZYWA-KRASZEWSKA
"Der Wert der Agglutinationsreaktion für die
Diagnose der Diphtherie"
Med.Dośw.Mikrobiol.XII, S.351-357 1960
47. WHO-Chronicle, Vol.18, II, S.61-65 1964
48. E. WILKOSZEWSKI
a) "Der Diphtherie-Antitoxintiter im Serum von
Kindern im ersten Lebensquartal während der
Grundimpfung"
Pediat.Pol.XXVI/10, S.501 1961
b) "Der Diphtherie-Antitoxintiter im Serum von
Kindern im ersten Lebensquartal während der
Grundimpfung mit Dreiantigenimpfstoff"
Pediat.Pol.XXXVII/12, S.1277 1962

- c) "Postvaksinale Reaktion bei Kindern mit
Allergie-Erkrankungen"
Pediat.Pol.XXXVIII/1, S.1 1963
49. E. WILKOSZEWSKI, A. ŻABUSZ, K. BLASZYNSKA,
H. OSTROWSKA
"Der Diphtherie-Antitoxintiter im Serum der
Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr
während der Grundimpfung"
Pediat.Pol.XXXV/5 1960
50. E. WILKOSZEWSKI, B. MIKIEWICZ, K. ZALESKA
"Der Diphtherie-Antitoxingehalt im Serum und
Milch der Mutter sowie im Serum des Neuge-
borenen"
Pediat.Pol.XXXVII/11, S.51 1962
51. E. WILKOSZEWSKI, M. PACANOWSKA, A. BEDNARSKA
"Der Antikörpergehalt gegen Diphtherie bei
Mutter und Kind"
Pediat.Pol.XXXIII/1, S.51-61 1958
52. W. WOJCIAK, E. WOLSKA
a) "Einfluß der Lagerungsart von adsorbiertem
Impfstoff mit kombiniertem Diphtherie-
Tetanus-Anatoxin auf dessen Adsorbat"
Med.Dośw.Mikrobiol.XV, S.133-139 1963
b) "Die durch Lagerung bedingten physiko-
chemischen Veränderungen im Impfstoffadsor-
bat des Diphtherieantitoxins."
Med.Dośw.Mikrobiol.XIV, S.331-337 1962

Herrn Prof. Dr. G. Linzenmeier möchte ich am
Ende meiner Arbeit für die Überlassung des
Themas sowie für die freundliche Unterstützung
und Beratung bei der Abfassung der Arbeit
meinen ergebensten Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 4.7.1940 wurde ich, Barbara Kramer, als Tochter von Gerhard und Hildegard Kramer, geb.Steffens, in Danzig geboren.

Seit 1947 besuchte ich in Bad Warmbrunn/Schlesien die polnische Volks- und anschließend die polnische Oberschule. Im Zuge der Familienzusammenführung kam ich 1957 zu meiner Mutter nach Hameln/Niedersachsen, wo ich an der Victoria Luise-Schule 1961 das Abitur ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommer 1961 an der Universität Heidelberg. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung setzte ich mein Studium in München fort, wo ich im Frühjahr 1967 das Staatsexamen abzulegen beabsichtige.

